

Received: 2005.05.19
Accepted: 2005.07.07
Published: 2005.08.12

Dopamina – nie tylko neuroprzekaźnik*

Dopamine: not just a neurotransmitter

Jakub Drożak, Jadwiga Bryła

Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski

Streszczenie

Wytwarzana przez neurony dopaminergiczne dopamina jest głównym neuroprzekaźnikiem katecholowym w mózgu ssaków. Pobudzając swoiste receptory dopamina bierze udział w regulacji różnych procesów, takich jak: utrzymanie postawy ciała i poruszanie się, zapamiętywanie, uczenie się oraz interpretowanie bodźców emocjonalnych. Zaburzenia w wytwarzaniu, wydzielaniu i działaniu dopaminy w mózgu stanowią bezpośrednią przyczynę choroby Parkinsona, schizofrenii oraz uzależnień od amfetaminy i kokainy, a układ dopaminergiczny w mózgu jest miejscem działania leków stosowanych w terapii tych schorzeń.

Mechanizm działania dopaminy jako neuroprzekaźnika jest stosunkowo dobrze poznany. Wiadomo jednak, że ta katecholamina jest syntetyzowana i wykazuje aktywność auto- lub/i parakrynną także w tkankach obwodowych. Receptory wiążące dopaminę zlokalizowano w kanalikach nerkowych, pęcherzykach płucnych, trzustce oraz naczyniach krwionośnych płuc, nerek i serca. Jednak szczególną uwagę zwrócono na układ dopaminergiczny w nerkach, który kontroluje homeostazę sodu w organizmie, a jego zaburzenia u ludzi mogą być jedną z głównych przyczyn nadciśnienia zarówno pierwotnego, jak i indukowanego przez choroby np. cukrzycę.

Celem artykułu jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy o funkcjonowaniu mózgowego i nerkowego układu dopaminergicznego w warunkach prawidłowych i patologicznych.

Słowa kluczowe:

dopamina • receptory dopaminergiczne • mózg • kanaliki proksymalne • choroba Parkinsona • schizofrenia • narkotyki • nadciśnienie

Summary

Dopamine is an important endogenous catecholamine which exerts widespread effects both in neuronal (as a neurotransmitter) and non-neuronal tissues (as an autocrine or paracrine agent). Within the central nervous system, dopamine binds to specific membrane receptors presented by neurons and it plays the key role in the control of locomotion, learning, working memory, cognition, and emotion. The brain dopamine system is involved in various neurological and psychiatric disturbances such as Parkinson's Disease, schizophrenia, and amphetamine and cocaine addiction. Thus, this system is the major target of powerful drugs applied in the treatment of neuropsychiatric diseases.

Physiological functions of the brain dopamine system are well recognized. However, dopamine biosynthesis does not only occur in neurons, but also in peripheral tissues. Dopamine receptors have been described in the kidney, pancreas, lungs, and in numerous blood vessels outside the central nervous system. Renal dopamine is now recognized as an important regulator of sodium extraction and electrolyte balance, while defective renal dopamine production and/or dopamine receptor function may contribute to the development of various forms of human and animal hypertension.

This article gives a brief overview of the importance of dopamine acting as a neurotransmitter and peripheral hormone. Special consideration is given to: (i) biochemical disturbances occur-

* Praca finansowana z grantów Ministerstwa Nauki i Informatyzacji: 3 P05A 049 25 oraz BW 1601/59

ring in both brain and kidneys in various diseases and (ii) current therapy correcting disturbances in dopamine systems.

Key words: dopamine • dopamine receptors • brain • renal proximal tubules • Parkinson's Disease • schizophrenia • drug of abuse • hypertension

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/7996.pdf

Word count: 6269

Tables: 1

Figures: 5

References: 123

Adres autorów: mgr Jakub Drożak, prof. dr hab. Jadwiga Bryła, Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Wydział Biologii, Uniwersytet Warszawski, ul. I. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; e-mail: bryla@biol.uw.edu.pl

Wykaz skrótów: **AC** – cyklaza adenylanowa; **AADC** – dekarboksylaza DOPA; **COMT** – o-metylotransferaza katecholowa; **DAG** – 1,2-diacylglicerol; **DARPP-32** – białko regulowane przez dopaminę i cAMP (dopamine and cAMP regulated phosphoprotein); **DAT** – transporter dopaminy umiejscowiony w błonie komórkowej; **DOPAC** – kwas 3,4-dihydroksyfenylooctowy; **GABA** – kwas γ -aminomasłowy; **HVA** – kwas homowanilinowy; **IP3** – inozytolo-1,4,5-trifosforan; **LAT2** – transporter aminokwasów typu L; **L-DOPA** – L-3,4-dihydroksyfenyloalanina; **MAO** – oksydaza monoaminowa; **MAO A** – izoenzym A oksydazy monoaminowej; **MAO B** – izoenzym B oksydazy monoaminowej; **MB-COMT** – błonowy izoenzym COMT; **MPP+** – 1-metylo-4-fenylpirydyna; **MPTP** – 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydina; **Na⁺/K⁺-ATP-aza** – ATP-aza zależna od jonów Na⁺ i K⁺; **OCT2** – transporter kationów organicznych 2; **PET** – pozytonowa tomografia emisyjna; **PIP2** – fosfatydyloinozytolo-bisfosforan; **PKA** – kinaza białkowa A; **PKC** – kinaza białkowa C; **PLA₂** – fosfolipaza A₂; **PLC** – fosfolipaza C; **S-COMT** – cytoplazmatyczny izoenzym COMT; **szczury SHR** – szczury z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem (spontaneously hypertensive rats); **TH** – hydroksylaza tyrozynowa; **VMAT2** – transporter amin katecholowych umiejscowiony w błonie pęcherzyków cytoplazmatycznych (vesicular monoamine transporter 2)

WPROWADZENIE

Dopamina (3,4-dihydroksyetyloamina, ryc. 1) oprócz adrenaliny i noradrenaliny należy do grupy neuroprzekazników nazwanych katecholaminami. Charakterystyczną cechą tych związków jest obecność w strukturze cząsteczki reszty aminowej oraz pierścienia benzenowego z dwiema sąsiadującymi grupami hydroksylowymi w pozycji 3' oraz 4', czyli katecholu [111]. Syntetyzowana w neuronach dopamina działa za pośrednictwem swoistych receptorów dopaminergicznych umiejscowionych zarówno w błonie pre- jak i postsynaptycznej [78]. Zaburzenia funkcjonowania układu dopaminergicznego w mózgu prowadzą do schorzeń ośrodkowego układu nerwowego, takich jak: choroba Parkinsona, schizofrenia oraz różne uzależnienia psychiczne [111]. Dopamina może działać również auto- lub/i parakrynnie w tkankach obwodowych [54]. Receptory wiążące ten hormon występują m.in. w nerkach [51], trzustce [75], pęcherzykach płucnych [7] oraz w naczyniach krwionośnych płuc, nerek i serca [21]. W nerkach dopamina reguluje wchłanianie zwrotne jonów sodu w kanalikach proksymalnych [18], a zaburzenia funkcjonowania nerkowego układu dopaminergicznego mogą być jedną z istotniejszych przyczyn nadciśnienia tętniczego u ludzi [95] i zwierząt [120].

UKŁAD DOPAMINERGICZNY W MÓZGU

Dopamina jest wytwarzana w neuronach dopaminergicznych [37,68]. Tworzą one tzw. układy dopaminergiczne, z których najlepiej poznane są dwa:

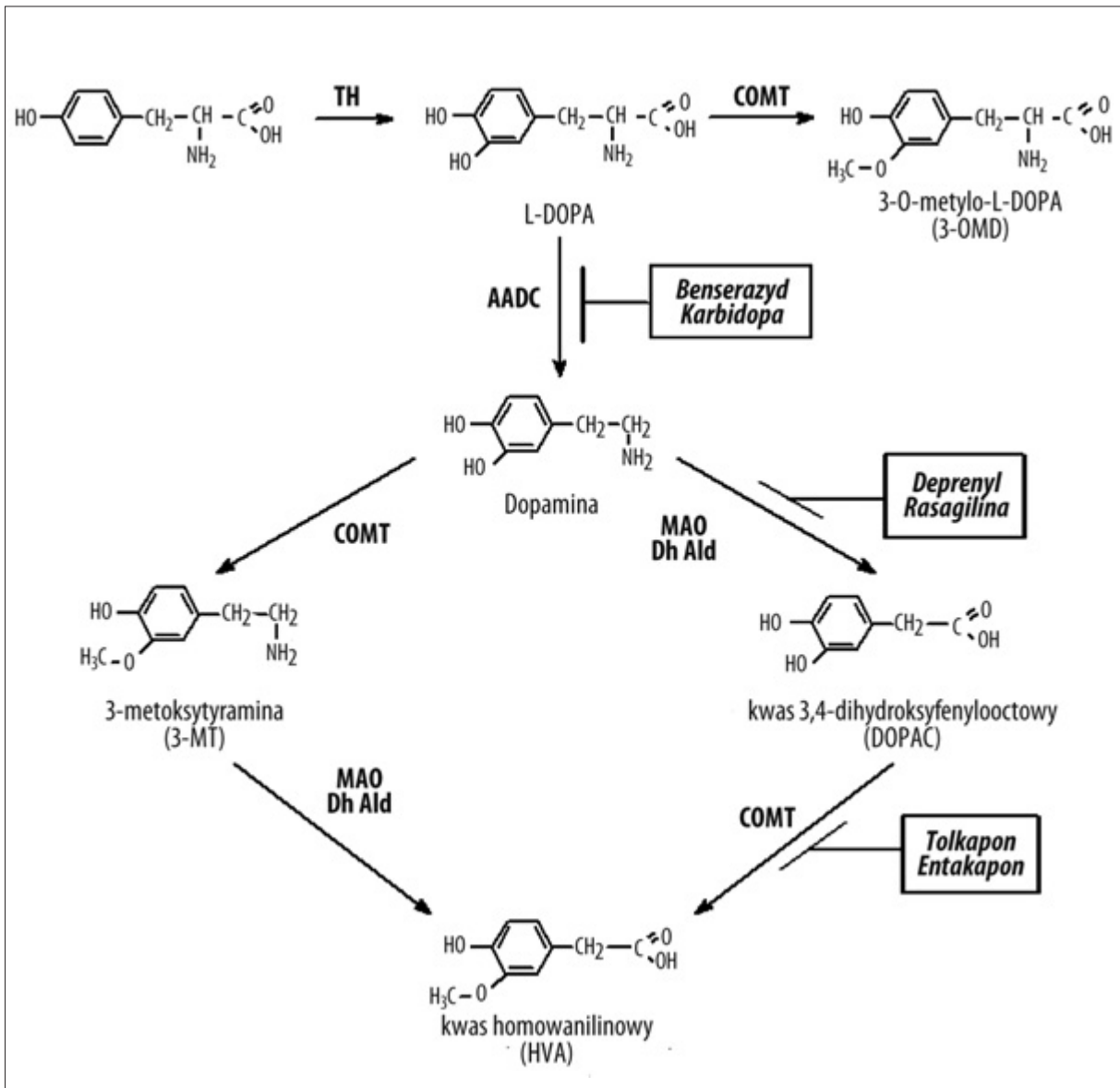
- układ istota czarna-prążkowie;
- układ mezokortykolimbiczny, często dzielony na dwie odrębne części: mezokortykałną i mezolimbiczną.

Ciała neuronów tworzących układ istota czarna-prążkowie znajdują się w istocie czarnej, a ich aksony unerwiają głównie jądro ogoniaste oraz skorupę. Natomiast neuroony układu mezokortykolimbicznego biorą swój początek w obszarze nakrywki brzusznej i z tego obszaru ich włókna osiowe docierają do kory przedczołowej mózgu (część mezokortykałna) lub jądra półleżącego przegrody i guzłka węchowego (część mezolimbiczna). Układ istota czarna-prążkowie jest głównie odpowiedzialny za regulację funkcji ruchowych, mezokortykałny ma znaczenie w procesach uczenia się i zapamiętywania, a układ mezolimbiczny kontroluje czynności emocjonalne i motywacyjne [111]. Występowanie neuronów dopaminergicznych stwierdzono także w podwzgórzu, gdzie prawdopodobnie regulują wydzielanie prolaktyny z przysadki.

1. Metabolizm dopaminy w mózgu

Zawartość dopaminy stanowi około 80% całkowitej ilości amin katecholowych w mózgu ssaków [111]. Synteza tego neuroprzekaznika zachodzi w cytoplazmie neuronów dopaminergicznych w dwóch kolejnych reakcjach enzymatycznych (por. ryc. 1) [79]. W pierwszym etapie tyrozyna ulega hydroksylacji w pozycji 3' pierścienia aromatycznego z wytworzeniem L-DOPA (L-3,4-dihydroksyfenyloala-



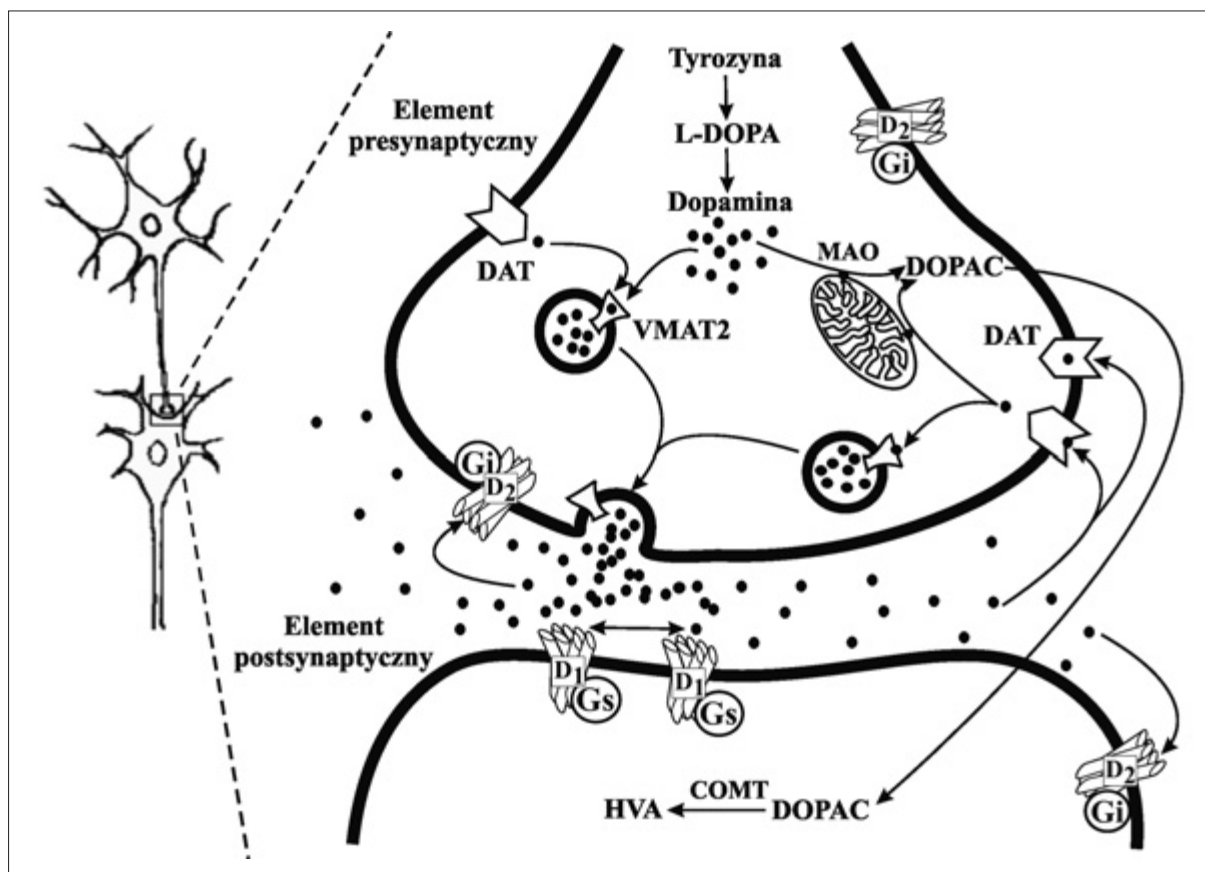


Ryc. 1. Biosynteza L-DOPA i dopaminy oraz główne drogi przemian tych związków w ośrodkowym układzie nerwowym. W prostokątnych ramkach wpisano nazwy stosowanych w leczeniu inhibitorów enzymów katalizujących dany etap szlaku; AADC – dekarboksylaza DOPA, COMT – o-metylotransferaza katecholowa, Dh Ald – mitochondrialna dehydrogenaza aldehydowa, MAO – oksydaza monoaminowa, TH – hydroksylaza tyrozynowa, benserazyd oraz karbidopa – inhibitory AADC, deprenyl oraz rasagilina – inhibitory MAO B, entakapon oraz tolkapon – inhibitory COMT

niny) w reakcji katalizowanej przez hydroksylazę tyrozynową (TH, EC 1.14.16.2) z udziałem tetrahydrobiopteryny. Aktywność TH podlega zwrotnemu hamowaniu przez dopaminę. Następnie L-DOPA ulega dekarboksylacji przez dekarboksylazę DOPA (AADC, EC 4.1.1.28) z wytworzeniem dopaminy.

W cytosolu neuronów dopaminergicznych, dopamina jest degradowana z udziałem oksydazy monoaminowej (MAO, EC 1.4.3.4) zakotwiczonej w zewnętrznej błonie mitochondrialnej (por. ryc. 1 i 2). Enzym ten istnieje w dwóch izoformach: MAO A i MAO B, które różnią się m.in. swoistością substratową oraz wrażliwością na inhibitory i katalizuje reakcję oksydacyjnej deaminacji amin katecholowych i ich pochodnych do odpowiednich aldehydów [81], będących sub-

stratami mitochondrialnej dehydrogenazy aldehydowej (EC 1.2.1.3) [29]. MAO A utlenia głównie serotoninę oraz noradrenalinę i jest hamowana nieodwracalnie przez klogilinę. Natomiast MAO B wykazuje duże powinowactwo do fenyletyloaminy oraz benzylaminy, a jej inhibitorem jest selegilina (L-deprenyl, por. ryc. 3). Oba izoenzymy uczestniczą w przemianach tyraminy i dopaminy i są podobnie wrażliwe na tranilcyprominę, nieswoisty inhibitor MAO. U człowieka w neuronach syntetyzujących neuroprzebieżnik katecholowy występuje przede wszystkim MAO A, aczkolwiek w miarę starzenia się mózgu udział MAO B ulega wyraźnemu zwiększeniu [81]. Degradacja dopaminy w tkance nerwowej może zachodzić także z udziałem o-metylotransferazy katecholowej (COMT, EC 2.1.1.6), która jest odpowiedzialna za reakcje o-metylacji reszty 3-OH, występującej w ugrupowaniu



Ryc. 2. Działanie synapsy „dopaminergicznej” utworzonej przez akson neuronu dopaminergicznego (element presynaptyczny) oraz neuron np. GABA-ergiczny (element postsynaptyczny); D₁ i D₂ – receptory dopaminergiczne, COMT – o-metylotransferaza katecholowa, DAT – transporter dopaminy umiejscowiony w błonie komórkowej, DOPAC – kwas 3,4-dihydroksyfenylooctowy, G_i – białko G hamujące aktywność cyklazy adenylanowej, G_s – białko G stymulujące aktywność cyklazy adenylanowej, HVA – kwas homowanilinowy, MAO – oksydaza monoaminowa, VMAT2 – transporter amin katecholowych umiejscowiony w błonie pęcherzyków cytoplazmatycznych

katecholowym wielu różnych związków chemicznych [71]. Donorem grupy metylowej jest S-adenozyl-L-metionina. W procesie degradacji dopaminy COMT odgrywa szczególnie duże znaczenie. Wykazano bowiem, że metylacja reszty 3-hydroksylowej katecholu silnie obniża cytotoxycyzość związków katecholowych [32]. Znane są dwa izoenzymy COMT: cytoplazmatyczny (S-COMT) oraz błonowy związany z frakcją mikrosomalną (MB-COMT) [71]. W mózgu 70% COMT stanowi izoforma błonowa charakteryzująca się niskimi wartościami K_m i V_{max} względem wszystkich związków katecholowych w porównaniu do izoformy cytoplazmatycznej, której zawartość wynosi pozostałe 30% [71].

Końcowym produktem rozkładu dopaminy w mózgu naczelnymi jest kwas homowanilinowy (HVA). Ponieważ jednak COMT nie występuje w neuronach dopaminergicznych, lecz jedynie w komórkach gleju i neuronach postsynaptycznych unerwianych przez neurony dopaminergiczne, wydaje się, że kwas 3,4-dihydroksyfenylooctowy (DOPAC), produkt utleniania dopaminy przez MAO i dehydrogenazę aldehydową, jest usuwany z neuronów dopaminergicznych i ulega przekształceniu do HVA w komórkach gleju lub w neuronach postsynaptycznych [31,71]. Należy jednak podkreślić, że komórki gleju lub/i neurony postsynaptyczne mogą pobierać i metabolizować dopaminę, choć w bardzo ograniczonym zakresie [31].

Pomimo intensywnej syntezy, stężenie dopaminy w cytoplazmie neuronów dopaminergicznych jest zazwyczaj małe (około 100 μ M) ze względu na jej intensywny transport z cytoplazmy do pęcherzyków synaptycznych, gdzie jej stężenie może wzrastać do 100 mM (ryc. 2) [31,77]. Utrzymanie małego stężenia dopaminy w cytoplazmie jest niezbędne do prawidłowego funkcjonowania neuronów. Przy dużej jej zawartości w cytoplazmie następuje jej samoutlenienie, wytwarzanie wolnych rodników i reaktywnych chinonów oraz hamowanie aktywności łańcucha oddechowego w mitochondriach [4], co powoduje śmierć komórki nerwowej. Transport dopaminy do wnętrza pęcherzyka synaptycznego jest możliwy z udziałem białka VMAT2 (vesicular monoamine transporter 2) na zasadzie symportu z jonami sodowymi i chlorkowymi (por. ryc. 2). Białko to w odpowiednich neuronach pośredniczy również w transporcie noradrenaliny, adrenaliny oraz serotoniny do pęcherzyków synaptycznych [43,47].

Po dotarciu impulsu nerwowego do zakończenia aksonu dochodzi do otwarcia błonowych kanałów jonowych i napływu jonów wapnia ze środowiska zewnątrzkomórkowego. Wzrost stężenia jonów wapnia jest sygnałem do fuzji pęcherzyków synaptycznych z częścią presynaptyczną błony komórkowej neuronu i uwolnienia dopaminy do szczeliny synaptycznej [31]. Sygnał dopaminowy w synapsie (tj.



Tabela 1. Profil farmakologiczny receptorów dopaminergicznych

Agonista/Antagonista	Typ D ₁		Typ D ₂			Piśmiennictwo
	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄	
Agoniści						
Apomorfiną	+/-	+	+++	++	+++	[78]
Bromokryptyna	+	+	+++	+++	+	[78]
Dopamina	+/-	+	+	++	++	[78]
Fenoldopam	+++	+++	++	BD	+	[78]
Kabergolina	+/-	++	+++	+++	++	[34,76]
Lizuryd	+	++	+++	+++	+++	[34,76]
Pergolid	+	++	++	+++	+++	[34,76]
Pramipeksol	-	-	+	+++	++	[34]
Ropinirol	-	-	+/-	++	-	[34]
Antagoniści						
Aripiprazol	+	+	++++	+++	++	[68]
Chloropromazyna	+	+	+++	++	++	[78]
Haloperidol	+	+	++++	++	+++	[78]
Klozapina	+	+	+	+	++	[61,97,98]
Olanzapina	++	+	++	++	++	[61,97,98]
Risperidon	+/-	+/-	+++	+++	++	[61,97,98]

Stała inhibicji (K_i): +++++, K_i < 0,5 nM; +++, 0,5 nM < K_i < 5 nM; ++, 5 nM < K_i < 50 nM; +, 50 nM < K_i < 500 nM; +/-, 500 nM < K_i < 5000 nM; -, K_i > 5000 nM; BD, brak danych.

osiągnięcie takiego stężenia dopaminy w synapsie, które pozwala na pobudzenie swoistych receptorów) trwa krótko (dziesiątki ms) i ulega szybkiemu wygaszeniu. Do niedawna uważano, że za szybki spadek stężenia dopaminy w szczeliny synaptycznej odpowiadają transportery dopaminy (DAT), występujące w części presynaptycznej błony komórkowej neuronu dopaminergicznego i realizujące wychwyt zwrotny neuroprzeźkaźnika ze szczeliny synaptycznej do cytoplazmy neuronu [31,77]. Za poparciem tej tezy przemawiały obserwacje wzrostu zawartości dopaminy w tkance mózgowej po podaniu kokainy – inhibitora DAT oraz występowanie transporterów dopaminy wyłącznie w neuronach dopaminergicznym. Ponieważ jednak transportery dopaminy są umiejscowione wyłącznie w błonie dendrytów i aksonów neuronów dopaminergicznym, a w synapsach nie występują w ogóle [46,83], nie mogą więc wpływać na stężenie dopaminy w szczeliny synaptycznej. Dlatego uważa się, że białka DAT ograniczają raczej zasięg „wycieku” dopaminy z synapsy oraz regulują czas trwania takiego zjawiska [25].

2. Budowa i funkcje receptorów dopaminergicznym w mózgu

Wydzielona do szczeliny synaptycznej dopamina działa na neurony dzięki obecności na powierzchni komórek swoistych receptorów dopaminergicznym, zaliczanych do rodziny receptorów błonowych oddziałujących z białkiem G

[82]. Dotychczas zidentyfikowano 5 różnych receptorów wiążących dopaminę (D₁–D₅) [78], które ze względu na budowę oraz właściwości biochemiczne i farmakologiczne przyporządkowano do dwóch rodzin: D₁ (obejmującej receptory D₁ i D₅) oraz D₂ (obejmującej receptory: D₂, D₃ i D₄). Powstanie tych dwóch typów receptorów było prawdopodobnie wynikiem różnicowania się dwóch rodzin genów, odróżniających się występowaniem intronów w genach kodujących receptory typu D₂ [78]. Obie rodziny receptorów mają wyraźnie odmienny profil farmakologiczny. Jednak różnice w powinowactwie większości agonistów lub antagonistów do receptorów należących do jednej rodziny są niewielkie (tabela 1).

Receptory rodziny D₁ są obecne w częściach postsynaptycznym błon komórek nerwowych. Ich największe zagęszczenie stwierdzono w prążkowie, gdzie występują w elementach postsynaptycznym neuronów GABA-ergicznym [10,50]. Natomiast receptory typu D₂ w ośrodkowym układzie nerwowym są umiejscowione zarówno pre- jak i postsynaptycznie (por. ryc. 2). Pełnią one rolę autoreceptorów i występują w elementach postsynaptycznym somy i dendrytów (autoreceptory somato-dendrytyczne) oraz na zakończeniach aksonów neuronów dopaminergicznym [78]. Uważa się, że aktywacja autoreceptorów jest podstawowym mechanizmem regulującym pracę neuronów uwalniających dopaminę [31]. Stymulacja autoreceptorów umiejscowionych postsynaptycznie (w somie i dendrytach) zmniejsza częstość przewodzenia impulsów przez neuron dopaminer-

giczny. Natomiast pobudzenie autoreceptorów błony presynaptycznej hamuje syntezę i uwalnianie dopaminy.

Wszystkie receptory dopaminergiczne są białkami o 7 domenach transbłonowych, których sekwencja aminokwasów jest silnie konserwowana ewolucyjnie [78]. Domena N-końcowa łańcucha polipeptydowego receptorów znajduje się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Zawiera miejsca N-glikozylacji, a jej długość jest identyczna w obu rodzinach receptorów. Natomiast domena C-końcowa, umiejscowiona w cytoplazmie, jest prawie 7 razy dłuższa w receptorach typu D_1 i zawiera liczne miejsca fosforylacji oraz jedno miejsce palmitoilacji [78]. Ponadto receptory rodziny D_2 mają dużą trzecią pętlę cytoplazmatyczną łańcucha polipeptydowego, co jest charakterystyczne dla receptorów oddziałujących z podjednostką G_i . Natomiast mała pętla obecna w strukturze receptorów rodziny D_1 jest cechą typową dla białek oddziałujących z podjednostką G_s [78,111].

Oddziałując z białkiem G_s receptory rodziny D_1 stymulują aktywność cykazy adenylanowej, powodując zwiększenie aktywności kinazy białkowej A (PKA) i zmiany stanu ufosforylowania wielu różnych białek komórkowych. Jednym z najważniejszych substratów PKA w mózgu jest białko DARPP-32 (dopamine and cAMP regulated phosphoprotein). Aktywacja ścieżki receptor D_1 -PKA-DARPP-32 reguluje pracę błonowych kanałów jonowych Na^+ , K^+ i Ca^{2+} , a także moduluje wrażliwość receptorów wiążących inne neuroprzekazniki, takie jak np. kwas γ -aminomasłowy (GABA) czy kwas glutaminowy [82], warunkując integrację wewnątrzkomórkowych ścieżek sygnałowych aktywowanych przez różne neuroprzekazniki [107]. Pobudzenie receptorów rodziny D_1 może także powodować zwiększenie aktywności fosfolipazy C (PLC), wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} oraz aktywację kinazy białkowej C (PKC) [82].

Charakterystyczną cechą wszystkich receptorów zaliczanych do rodziny D_2 jest zdolność oddziaływania z białkiem G_i/G_o i hamowanie syntezy cAMP. Pobudzenie receptorów typu D_2 obniża aktywność PKA, zmienia stan ufosforylowania białka DARPP-32, wpływając na aktywność kanałów jonowych Na^+ , K^+ i Ca^{2+} w sposób przeciwny do efektów wywołanych pobudzeniem receptorów rodziny D_1 . Aktywacja receptorów rodziny D_2 może także prowadzić do stymulacji fosfolipazy C oraz fosfolipazy A_2 i w konsekwencji do wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} oraz kwasu arachidonowego [16,82]. Jednak należy także podkreślić, że pomimo postulowanego przeciwnego wpływu pobudzenia receptorów D_1 oraz D_2 na poziom cAMP, aktywność PKA i funkcjonowanie białka DARPP-32, efekt końcowy ich pobudzenia może być identyczny [84]. Co więcej, wiele zjawisk indukowanych w wyniku aktywacji receptorów D_2 jest trudne do wytłumaczenia, a zaobserwowane niedawno tworzenie się heteromerycznych receptorów, zbudowanych z cząsteczki receptora dopaminergicznego rodziny D_2 oraz cząsteczki innego typu receptora np. wiążącego somatostatynę (SSTR5) lub adenozyne (A_2) [17,92], dodatkowo utrudnia zrozumienie obserwowanych wyników.

ZABURZENIA DZIAŁANIA MÓZGOWEGO UKŁADU DOPAMINERGICZNEGO

Obecny stan wiedzy dotyczący mechanizmu działania oraz znaczenia dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym

jest w dużej mierze wynikiem intensywnych badań mających na celu wyjaśnienie przyczyn i opracowanie metod leczenia schorzeń, takich jak choroba Parkinsona, schizofrenia czy uzależnienia psychiczne, których podłożem są bardzo różnorodne i głębokie zaburzenia w działaniu układu dopaminergicznego w mózgu.

1. Choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona, opisana po raz pierwszy w roku 1817 przez londyńskiego lekarza Jamesa Parkinsona występuje w 0,3% całej populacji. W grupie osób powyżej 60 roku życia wskaźnik ten rośnie do około 1%, przy czym udział mężczyzn wśród chorych jest nieco wyższy niż kobiet. Średni wiek zachorowania na chorobę Parkinsona wynosi około 60 lat, jednak u około 10–15% chorych pierwsze objawy mogą się pojawiać w okresie między 21. a 50. rokiem życia, a w przypadkach tzw. młodocianej postaci choroby nawet przed osiągnięciem 20. roku życia [94].

Rozpoznanie choroby Parkinsona jest wyłącznie rozpoznaniem klinicznym. Oprócz pośmiertnej autopsji tkanki mózgowej umożliwiającej stwierdzenie obecności charakterystycznych złożeń białkowych w neuronach dopaminergicznych istoty czarnej, tzw. ciał Lewy'ego, nie istnieje żaden test pozwalający na bezwzględne potwierdzenie rozpoznania tej choroby. Pewną nadzieję na przyszłość daje pozytronowa tomografia emisyjna (PET), która umożliwia przyżyciowe badanie metabolizmu dopaminy w mózgu. Ta nowoczesna technika obrazowania jest dostępna w bardzo nielicznych ośrodkach, głównie naukowych. Rozpoznanie choroby Parkinsona opiera się więc na stwierdzeniu charakterystycznych i często asymetrycznie występujących (dotyczących jednej strony ciała) objawów: drżenia spoczynkowego kończyn, zmniejszenia szybkości i amplitudy wykonywanych ruchów, wzmożonego napięcia mięśni (sztywność „ołowianego drutu”), a także występowania zjawiska mikrografii, tj. zmniejszania się wielkości liter w czasie pisania oraz pozytywnej reakcji chorego na podanie leku. Przyczyną objawów charakterystycznych dla choroby Parkinsona jest postępująca śmierć neuronów dopaminergicznych układu istota czarna-prądkowie, chociaż uszkodzeniu ulegają także, lecz w znacznie mniejszym stopniu, neurony układu mezoaktykolimbicznego oraz neurony dopaminergiczne podwzgórza. Objawy choroby pojawiają się późno, bo dopiero po śmierci około 50% neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej, co prowadzi do głębokiego niedoboru dopaminy w prądkowiu. Zawartość dopaminy obniża się o około 80%, powodując zaburzenie równowagi między systemami neuroprzekazników kierującymi funkcjami motorycznymi [13,94].

Chociaż choroba Parkinsona jest znana i intensywnie badana od wielu lat, nie poznano dotychczas jednoznacznej przyczyny śmierci neuronów dopaminergicznych istoty czarnej. W ostatnich latach szczególną uwagę zwrócono na czynniki genetyczne, które dotychczas uważano za mało istotne, bowiem wyraźne dziedziczenie choroby Parkinsona dotyczyło znikomej liczby wszystkich przypadków. Występujące w dziedzicznych postaciach choroby mutacje w genach *PARK1*–*PARK9*, warunkujące powstawanie błędnie sfałdowanych agregujących się białek bądź zaburzenie procesu degradacji białek, mogą być bezpośrednią przyczyną rozwoju tej choroby [112]. Jednak w przy-



padku ponad 85% pacjentów z chorobą Parkinsona rozwija się ona spontanicznie i nie wydaje się być dziedziczna. Powstawanie ciał Lewy'ego wyraźnie wskazuje na zaburzenia faldowania i degradacji białek. Jakkolwiek liczne badania prowadzone zarówno na materiale pochodzącym od ludzi, jak i na zwierzęcych modelach choroby sugerują, że podstawową przyczyną śmierci neuronów dopaminergicznych jest raczej uszkodzenie kompleksu I łańcucha oddechowego, hamowanie syntezy ATP i dysfunkcja mitochondriów komórek nerwowych [11,100]. Przyczyny tego zjawiska mogą być różnorodne, jednak szczególne znaczenie wydaje się odgrywać działanie neurotoksyn oraz stresu oksydacyjnego.

W 1983 r. Langston i wsp. [65] opisali przypadek kilku młodych pacjentów z typowymi, ostrymi objawami parkinsonizmu, u których choroba została wywołana zażyciem „ulicznego” analogu heroiny, zanieczyszczonego produktem ubocznym procesu syntezy, tj. 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyną (MPTP), pretoksyny przekształcanej w komórkach gleju do właściwej toksyny – 1-metylo-4-fenylpirydyny (MPP⁺). Z udziałem obecnych w błonach neuronów dopaminergicznych transporterów dopaminy DAT, MPP⁺ przenika do cytoplazmy i przedostaje się do mitochondriów, gdzie hamuje aktywność kompleksu I łańcucha oddechowego i prowadzi do śmierci komórek w wyniku nekrozy bądź apoptozy. MPP⁺ indukuje również stan silnego stresu oksydacyjnego. Doświadczenia z użyciem MPTP i rotenonu, który jest składnikiem licznych pestycydów oraz obserwacje potwierdzające stan stresu oksydacyjnego i obniżenie aktywności kompleksu I w mitochondriach neuronów pobranych od zmarłych z chorobą Parkinsona [115] stanowią istotny argument przemawiający za teorią indukcji choroby przez neurotoksyny o charakterze związków endogennych lub substancji występujących w skażonym środowisku (np. pestycydów) [110]. Co więcej, najnowsze badania z użyciem myszy z uszkodzonym genem *PARK2*, stanowiących model dziedzicznej postaci choroby Parkinsona wykazały, że brakowi produktu genu *PARK2* towarzyszy upośledzenie funkcjonowania łańcucha oddechowego mitochondriów i narastający z wiekiem zwierzęcia stan stresu oksydacyjnego w neuronach dopaminergicznych [91].

Objawy choroby Parkinsona są przede wszystkim wynikiem niedoboru dopaminy w prądkowiu. Dlatego współczesne metody leczenia opierają się głównie na zwiększeniu dostępności tego neuroprzeźkaźnika. Ponieważ dopamina nie przenika przez barierę krew-mózg, wzrost jej stężenia w mózgu można osiągnąć dwiema podstawowymi metodami:

- w wyniku zwiększenia wytwarzania endogennej dopaminy;
- na skutek zablokowania jej metabolizmu.

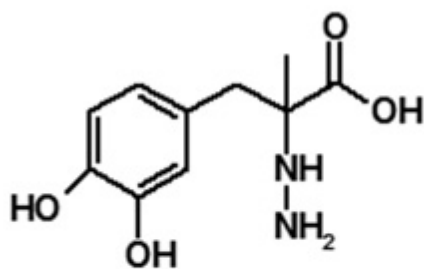
Prekursorem dopaminy jest przenikająca przez barierę krew-mózg L-DOPA (por. ryc. 1), podstawowy lek w terapii choroby Parkinsona [48]. Przekształcenie L-DOPA w dopaminę katalizowane przez dekarboksylazę DOPA (AADC) zachodzi także w tkankach obwodowych, wywołując różnorodne działania niepożądane i obniżając dostępność tego prekursora dla neuronów. Dlatego L-DOPA jest zazwyczaj podawana wraz z benzerazydem lub karbidopą – inhibitorami AADC w tkankach obwodowych (por.

ryc. 1 i 3). Rozpoczęcie terapii choroby Parkinsona z użyciem L-DOPA wiąże się niemal z natychmiastową poprawą. Jednak już po 5-letnim okresie leczenia u około ¼ pacjentów rozwijają się niepożądane objawy, takie jak np. fluktuacje ruchowe objawiające się występowaniem okresów pełnego „wylączenia” funkcji ruchowych pacjenta poprzez stan prawidłowego funkcjonowania („włączenie”) aż do wystąpienia stanu „włączenia” z ruchami mimowolnymi (dyskinezami) [94]. Za jedną z głównych przyczyn fluktuacji ruchowych uważa się bardzo krótki okres półtrwania L-DOPA (90–120 minut), a w konsekwencji występowanie dużych wahań w ilości wytwarzanej dopaminy [94]. W celu utrzymania stałego tonicznego pobudzenia receptorów dopaminergicznych w prądkowiu podczas terapii z użyciem L-DOPA stosuje się selegilinę (L-deprenyl) – inhibitor oksydazy monoaminowej B, enzymu katalizującego rozkład dopaminy oraz entakapon – inhibitor o-metylotransferazy katecholowej, odpowiedzialnej za eliminację w wyniku metylacji zarówno L-DOPA jak i dopaminy (por. ryc. 1 i 3). Użycie inhibitorów MAO B i COMT, nie tylko znacznie poprawia jakość życia ludzi leczonych L-DOPA, lecz także istotnie zmniejsza zapotrzebowanie organizmu na lek [23]. W terapii choroby Parkinsona próbuje się także stosować sztucznych agonistów receptorów dopaminergicznych. Chociaż związki te w mniejszym stopniu niż L-DOPA wywołują fluktuacje i dyskinezy, to jednak wykazują także znacznie słabsze działanie terapeutyczne, co może być skutkiem nieźrównoważonego działania na różne typy receptorów dopaminergicznych [58].

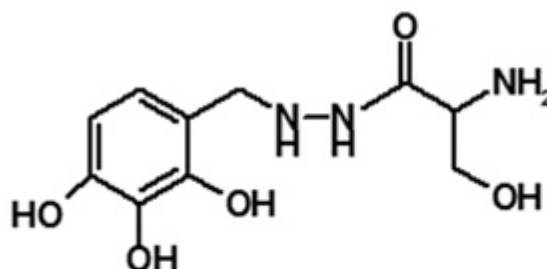
2. Schizofrenia

Schizofrenia jest schorzeniem psychicznym poważnie upośledzającym zdolność jasnego myślenia, nawiązywania relacji z ludźmi oraz funkcjonowania w społeczeństwie, na które w Polsce choruje około 400 tysięcy osób, stanowiących prawie 32% pacjentów szpitali psychiatrycznych [73]. Schizofrenia zwykle rozwija się w okresie dojrzewania lub pomiędzy 20. a 30. rokiem życia, chociaż pierwsze objawy mogą pojawić się także w wieku późniejszym [119], przy czym mężczyźni wydają się chorować w wieku młodszym niż kobiety. Choroba charakteryzuje się występowaniem tzw. objawów pozytywnych (wytwórczych), uwidoczniających się szczególnie w stanie psychozy, tj. omamów słuchowych, urojeń i związanych z nimi nadmiernie intensywnych emocji oraz przypisywanie zjawiskom symbolicznym przesadnego znaczenia, a także objawów negatywnych (ubytkowych) np. trudności w koncentracji, ubożenie słownictwa i myśli, wycofywanie się z kontaktów międzyludzkich, zanik zainteresowania życiem [119]. Chociaż schizofrenia została opisana po raz pierwszy prawie 100 lat temu i od tego czasu wykazano ponad wszelką wątpliwość duże znaczenie podłoża genetycznego w rozwoju choroby [66,119], jednak przyczyny tego schorzenia wciąż pozostają nieznane. Potwierdzono zmiany morfologiczne w budowie mózgu, jak i nieprawidłowości w rozmiarach, liczebności, rozmieszczeniu i wzajemnym połączeniach neuronów w mózgdach chorych pacjentów [45]. Wprowadzenie w 1952 r. do leczenia chlorpromazy – pierwszego leku przeciwpsychotycznego (neuroleptyku), stanowiło przełom w terapii tego schorzenia. Związek ten oraz inne leki przeciwpsychotyczne blokują receptory dopaminergiczne rodziny D₂. Blokada może być całkowita, jak w przypadku tzw. typowych neuroleptyków (leki star-

Inhibitory AADC w tkankach obwodowych

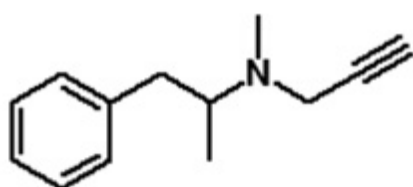


Karbidopa

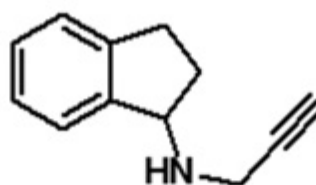


Benserazyd

Inhibitory MAO B

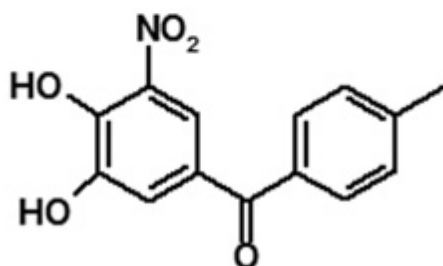


Deprenyl (Selegilina)

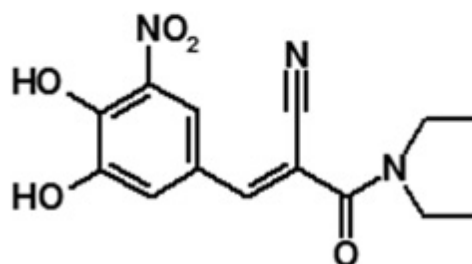


Rasagilina

Inhibitory COMT



Tolkapon



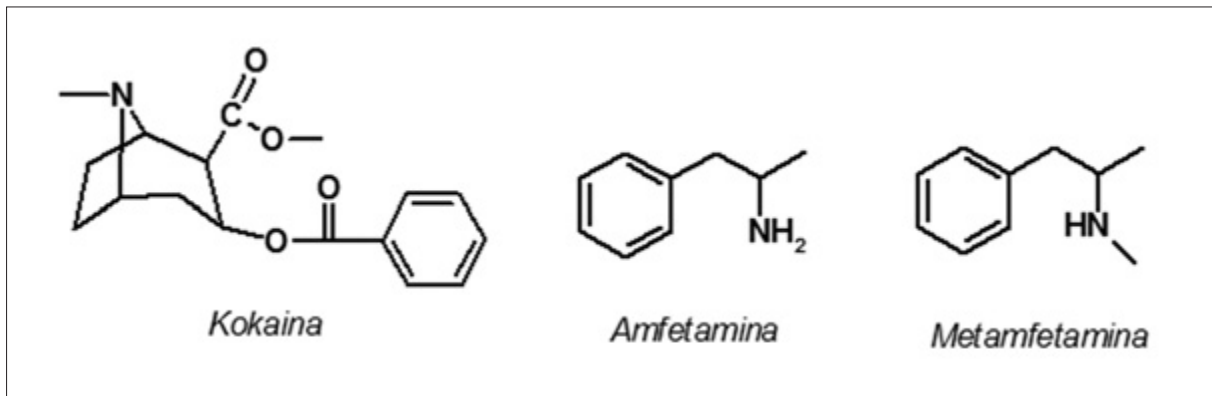
Entakapon

Ryc. 3. Inhibitory enzymów metabolizmu L-DOPA i dopaminy, stosowane w terapii choroby Parkinsona oraz Alzheimera; AADC – dekarboksylaza DOPA, COMT – o-metylotransferaza katecholowa, MAO B – izoenzym B oksydazy monoaminowej

sze) lub częściowa z użyciem, tzw. atypowych neuroleptyków (leki nowocześniejsze). Indukcję stanów psychiatrycznych bardzo podobnych do występujących w schizofrenii obserwowano w wyniku podawania substancji psychoaktywnych np. amfetaminy, których mechanizm działania polega na zwiększeniu stężenia dopaminy w synapsach. Pozwoliło

to na wyjaśnienie biochemicznych podstaw tego schorzenia [68]. Według tzw. „hipotezy dopaminowej” przyczyną objawów towarzyszących schizofrenii są głębokie zaburzenia działania neuronów dopaminergicznego układu mezo-kortykolimbicznego. Wydaje się, że występowanie stanów psychiatrycznych jest wynikiem nadaktywności neuronów do-





Ryc. 4. Narkotyki wpływające na funkcjonowanie układu dopaminergicznego w mózgu

paminergicznych części mezolimbicznej, przejawiającej się wzmożonym wydzielaniem dopaminy i hiperstymulacją receptorów D_2 [1]. Znaczenie zwiększonego wydzielania dopaminy w kreowaniu stanów psychotycznych potwierdzają obserwacje pacjentów z chorobą Parkinsona, u których indukowane przez L-DOPA stany psychotyczne są częstym działaniem niepożądanym terapii tym związkiem. Co więcej, jednokrotne zażycie amfetaminy, powodującej zwiększenie synaptycznego stężenia dopaminy, nasila psychozy u 40% pacjentów chorych na schizofrenię i w ogóle nie wywołuje takiego efektu u osób zdrowych [1]. Natomiast obniżona aktywność neuronów dopaminergicznych tworzących część mezokortykalną, powodująca zmniejszoną stymulację receptorów D_1 prezentowanych przez neurony kory przedczołowej, warunkuje występowanie objawów negatywnych.

3. Uzależnienia od narkotyków

Spośród różnych neuroprzeźników, dopamina wydaje się odgrywać główną rolę zarówno w procesie rozwoju uzależnienia od środków odurzających, jak i w występowaniu zespołu abstynencji po zaprzestaniu przyjmowania tego typu substancji. Charakterystyczną cechą większości środków uzależniających jest bowiem bezpośrednie lub pośrednie nasilenie transmisji dopaminergicznej w układzie mezolimbicznym, przejawiające się podniesionym stężeniem dopaminy w jądrze półleżącym przegrody [26,114]. Zjawisko to jest najprawdopodobniej biochemicznym podłożem „poczucia przyjemności”, które towarzyszy zażywaniu narkotyków. Natomiast odstawienie substancji uzależniającej prowadzi do patologicznego obniżenia poziomu dopaminy we wspomnianej strukturze mózgu, indukując dysfориę oraz objawy głodu narkotykowego [69]. Do poznania roli dopaminy w rozwoju uzależnień przyczyniły się w dużej mierze intensywne badania nad mechanizmami działania amfetaminy oraz kokainy (ryc. 4) – dwóch silnie uzależniających substancji psychostymulujących.

Amfetamina została wprowadzona na rynek farmaceutyczny w 1932 r. przez firmę Smith, Kline & French pod nazwą „Benzedrine” jako lek zmniejszający przekrwienie błony śluzowej nosa i oskrzeli w nieżytach górnych dróg oddechowych, a jej zsyntetyzowanie było wynikiem poszukiwania taniego odpowiednika efedryny. Jednak szybko zauważono, że w większych dawkach benzedryna także poprawia nastrój i zmniejsza objawy zmęczenia. W 1935 r.

wprowadzono amfetaminę jako skuteczny lek w terapii narkolepsji, a w okresie II wojny światowej psychostymulujące działanie amfetaminy wykorzystywali piloci wojskowi odbywający długotrwałe loty bojowe. Od początku wprowadzenia amfetaminy do terapii, jej spożycie z powodów innych niż lecznicze wzrastało systematycznie z roku na rok sprawiając, że z początkiem lat 60. ubiegłego wieku amfetamina stała się powszechnie stosowanym narkotykiem. Amfetamina dostępna jest w postaci białego proszku, tabletek, kapsułek i może być zażywana doustnie, dożylnie, donosowo oraz podskórnie. Po podaniu doustnym pierwsze objawy, takie jak: krótkotrwały stan niezwyklej przyjemności („flush”), przechodzący w euforię („high”), silne pobudzenie, wrażenie siły i gotowości do działania oraz zmniejszenie apetytu pojawiają się po około 15–20 minutach i są wyraźnie słabsze niż po podaniu dożylnym. Obecnie, ze względu na silniejsze i dłużej utrzymujące się działanie (6–8 godzin), coraz większą popularnością cieszy się metamfetamina (por. ryc. 4), pochodna metylowa amfetaminy, występująca pod różnymi postaciami określanymi jako „speed” (proszek), „crystal”, „ice”, „glass” (postać krystaliczna przeznaczona do palenia). Miejscem działania zarówno amfetaminy jak i metamfetaminy są zakończenia neuronów dopaminergicznych umiejscowione w jądrze półleżącym przegrody. Mechanizm działania tych psychostymulantów związany jest:

- ze stymulacją uwalniania dopaminy do szczeliny synaptycznej,
- z ograniczaniem wychwytu zwrotnego dopaminy na skutek konkurencji o miejsce na transporterze dopaminowym [44].

Konsekwencją zażycia amfetaminy jest więc drastyczny wzrost stężenia dopaminy w szczelinie synaptycznej oraz hiperstymulacja receptorów dopaminergicznych, co wydaje się być bezpośrednią przyczyną przyjemnych doznań odczuwanych po zażyciu tych substancji [26]. Utrzymująca się przez dłuższy czas wzmożona transmisja dopaminergiczna w układzie mezolimbicznym jest prawdopodobnie podstawową przyczyną występowania psychoz, indukowanych zażywaniem amfetaminy i metamfetaminy [119].

Kokaina jest jedną z najstarszych substancji psychostymulujących używanych przez człowieka. Po raz pierwszy czystą chemicznie kokainę otrzymano w połowie XIX wieku w procesie ekstrakcji z liści krasnodrzewu pospolitego (*Erythroxylon coca*), chociaż narkotyczne właściwości żutych liści tego krze-

wu znane były prawdopodobnie już ponad tysiąc lat temu. W początku XX w. kokaina była podstawowym składnikiem różnego rodzaju napojów pobudzających, takich jak np. coca-cola, a obecnie jest stosowana jeszcze w anestezjologii do znieczulenia miejscowego. Kokaina może występować w postaci wolnej zasady lub po zobojętnieniu jako chlorowodorek kokainy. Zasadowa postać kokainy nosi nazwę „cracku” i jest używana do palenia, co sprawia, że uczucie euforii towarzyszące jej zażywaniu pojawia się już po około 10 s. Natomiast chlorowodorek kokainy określany jest mianem „śniegu” i może być zażywany donosowo poprzez inhalację proszkiem lub dożylnie po sporządzeniu roztworu wodnego. Ponadto kokaina jest często łączona z innymi środkami odurzającymi, np. z heroiną, tzw. „seedball”. Podobnie jak w przypadku amfetaminy, miejscem działania kokainy są zakończenia neuronów dopaminergicznych. Jednak w przeciwieństwie do amfetaminy, kokaina ma niewielki wpływ na uwalnianie dopaminy do szczeliny synaptycznej, bowiem mechanizm działania tego psychostymulanta polega na swoistym hamowaniu aktywności transporterów dopaminy (DAT), występujących w błonie komórkowej neuronu i katalizujących wychwyt zwrotny tego przekaźnika (por. ryc. 2) [57]. Zażycie kokainy powoduje gwałtowny wzrost stężenia dopaminy w szczeliny synaptycznej, a wczesne („high”) oraz późne efekty (psychozy i halucynacje) tego procesu są podobne do obserwowanych u osób zażywających amfetaminę lub metamfetaminę.

UKŁAD DOPAMINERGICZNY W NERKACH

W 1964 r. McDonald i wsp. wykazali po raz pierwszy, że u ludzi dopamina może zwiększać szybkość filtracji kłębuszkowej oraz pobudzać nerki do wzmożonego wydalania wody (diurezy) i jonów sodu (natriurezy) [74]. Ponieważ jednak w tym czasie dopamina była postrzegana przede wszystkim jako substancja działająca w układzie nerwowym, badania nad znaczeniem tej katecholaminy w tkankach obwodowych nie cieszyły się dużą popularnością. Jednak diuretyczne i natriuretyczne właściwości dopaminy zostały zauważone i wykorzystane w medycynie, zwłaszcza w leczeniu ostrej niewydolności nerek np. towarzyszącej wstrząsom. Dopiero lata 90. ubiegłego wieku przyniosły gwałtowny wzrost zainteresowania działaniem dopaminy poza układem nerwowym, co było spowodowane odkryciem receptorów dopaminergicznych w tkankach. Chociaż receptory dopaminy zlokalizowano w różnych tkankach obwodowych, to jednak szczególną uwagę zwrócono na układ dopaminergiczny w nerkach, którego rola polega na zachowaniu homeostazy sodu w organizmie [60]. Wytwarzana bowiem w nerkach dopamina nie tylko hamuje paracelularnie wchłanianie zwrotne sodu w nefronie, ale także wpływa na wydzielanie reniny oraz moduluje działanie angiotensyny II i aldosteronu. Co więcej, głębokie zaburzenia funkcjonowania nerkowego układu dopaminergicznego u ludzi mogą być jedną z głównych przyczyn nadciśnienia zarówno pierwotnego jak i związanego z innymi zaburzeniami np. cukrzycą [54,72,108].

1. Metabolizm dopaminy w nerkach

W powszechnie dostępnych podręcznikach biochemii jest zamieszczona wyłącznie „klasyczna” droga biosyntezy dopaminy występująca w neuronach (por. ryc. 1). Jednak w komórkach nabłonka kanalików proksymalnych nerek prekursorem dopaminy jest L-DOPA, pobierana z przesączu

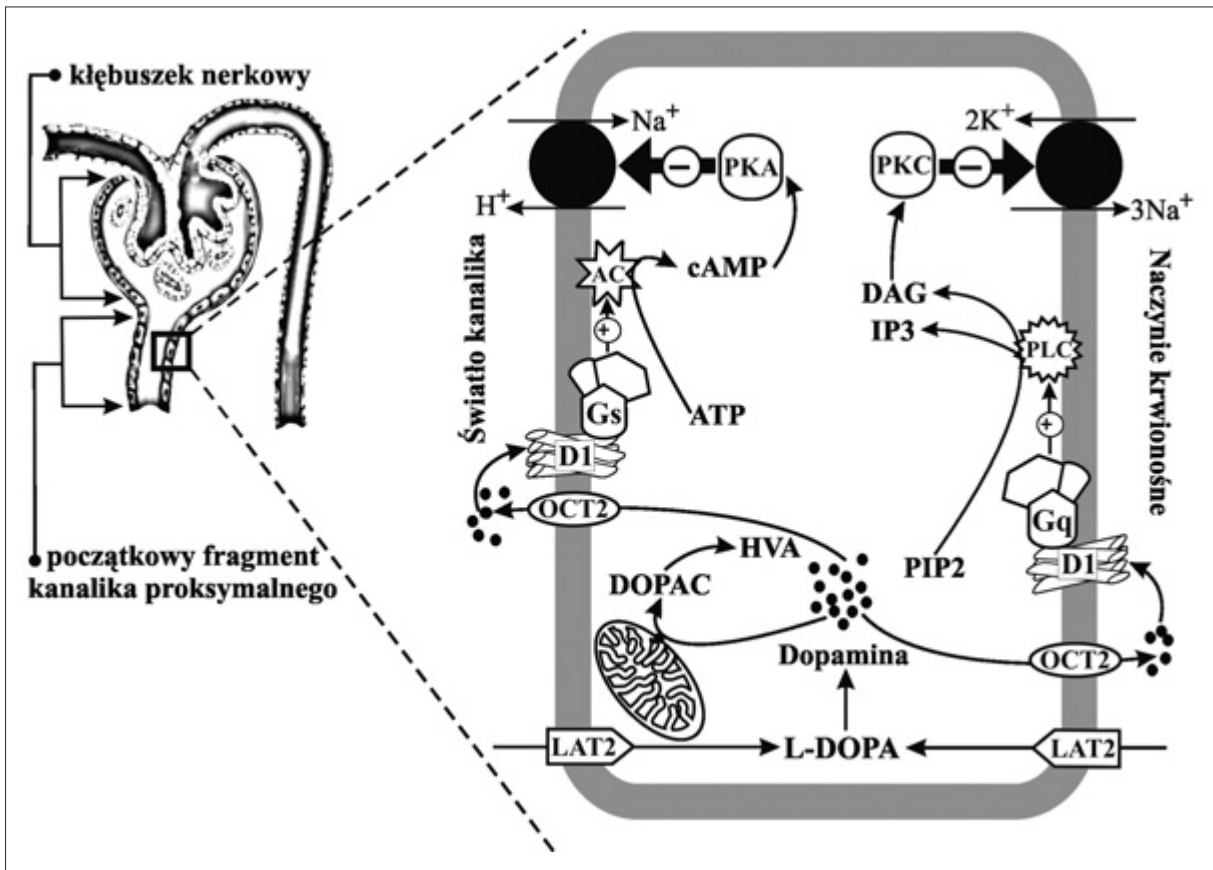
kłębuszkowego lub z krwi krążącej w naczyniach krwionośnych gęsto oplatających kanalik (ryc. 5) [18], ponieważ w przeciwieństwie do neuronów dopaminergicznych, komórki kanalików nerkowych nie mają aktywnej hydroksylazy tyrozynowej [116]. Badania prowadzone na izolowanych kanalikach nerkowych oraz modelowych liniach komórkowych wykazały, że L-DOPA jest transportowana zarówno przez część apikalną, jak i podstawno-boczną błon komórek kanalika, najprawdopodobniej przez więcej niż jeden typ białka transportującego. Szczególne znaczenie dla transportu L-DOPA wydaje się odgrywać transporter aminokwasów typu L (LAT2), którego aktywność może decydować o szybkości wytwarzania dopaminy w nerkach [41,103]. Transport L-DOPA jest stereoswoisty (D-DOPA nie jest transportowana), wrażliwy na niską temperaturę (w 4°C przebiega prawie 5-krotnie wolniej niż w 37°C) i zależny od ATP [102,104]. Pobieranie L-DOPA przez komórki kanalików nerkowych jest procesem bardzo wydajnym, powodującym wzrost stężenia tego aminokwasu w komórce nawet 16-krotnie w porównaniu do występującego w środowisku zewnątrzkomórkowym. W cytosolu L-DOPA ulega dekarboksylacji katalizowanej przez dekarboksylazę DOPA (AADC) – enzym występujący w korze nerek w szczególności dużej ilości i prawdopodobnie rozmieszczony w komórkach kanalików heterogenicznie, głównie blisko strony apikalnej komórek [104]. Dlatego L-DOPA pobierana przez część apikalną błony ulega szybszej dekarboksylacji niż L-DOPA transportowana przez część podstawno-boczną błony [104]. Aktywność AADC w korze nerki jest regulowana m.in. przez dietę, a spożywanie dużych ilości chlorku sodu zwiększa aktywność enzymu [99]. Wytworzona dopamina może być uwolniona na zewnątrz komórki, gdzie jest wiązana przez receptory występujące na powierzchni apikalnej jak i podstawno-bocznej komórek kanalików nerkowych. Najprawdopodobniej dopamina może być także magazynowana w cytoplazmatycznych pęcherzykach przechowujących receptory dopaminergiczne przed ich włączeniem do błony komórkowej [85]. Transport dopaminy w kanalikach nerkowych jest niewrażliwy na inhibitory tego procesu w tkance nerwowej (np. kokaina) i wydaje się być realizowany przez odmienny rodzaj białka transportującego – transporter kationów organicznych 2 (OCT2) [43].

W cytosolu komórek kanalików nerkowych dopamina może być metabolizowana przez enzymy odpowiadające za jej degradację: oksydazę monoaminową (MAO) [36] oraz o-metylotransferazę katecholową (COMT) [30] (por. ryc. 5). W nerkach ludzi wykazano występowanie obu izoenzymów MAO, przy czym izoforma B dominuje w kanalikach proksymalnych i dystalnych oraz pętli Henlego [12]. Powstająca w kanalikach nerkowych dopamina jest degradowana przede wszystkim przez MAO B, natomiast rola COMT jest mniej istotna [71]. Ponadto warto dodać, że rozkład dopaminy przez oksydazę monoaminową jest prawdopodobnie nie tylko mechanizmem wyciszenia sygnału hormonalnego, ale również procesem wytwarzania nowej cząsteczki sygnałowej – H₂O₂, regulującej np. proliferację komórek kanalików nerkowych [113].

2. Budowa i funkcje nerkowych receptorów dopaminergicznych

Wytworzona w komórkach kanalików proksymalnych dopamina działa auto- lub parakrynnie na komórki umiej-





Ryc. 5. Synteza i degradacja dopaminy oraz ścieżki sygnałowe zaangażowane w procesie hamowania resorpcji jonów sodu w komórkach kanalików nerkowych; AC – cyklaza adenylanowa, D_1 – receptor dopaminergiczny, DAG – 1,2-diacylglicerol, DOPAC – kwas 3,4-dihydroksyfenylooctowy, G_s – białko G stymulujące aktywność cyklazy adenylanowej, G_q – białko G stymulujące aktywność fosfolipazy C, HVA – kwas homowanilinowy, IP3 – inozytolo-1,4,5-trifosforan, LAT2 – transporter aminokwasów typu L, OCT2 – transporter kationów organicznych 2, PIP2 – fosfatydyloinozytolo-bisfosforan, PKA – kinaza białkowa A, PKC – kinaza białkowa C

scowione w różnych częściach nefronu przez aktywację receptorów dopaminergicznych prezentowanych na ich powierzchni. Budowa, właściwości oraz profil farmakologiczny nerkowych oraz mózgowych receptorów dopaminergicznych jest bardzo podobny [78], chociaż wykazuje mniejsze powinowactwo receptorów nerkowych w stosunku do agonistów dopaminergicznych [101].

W nerkach zidentyfikowano receptory dopaminergiczne należące zarówno do rodziny D_1 jak i D_2 . Receptory D_1 i D_5 występują głównie w kanalikach proksymalnych oraz w części korowej kanalika zbiorczego, a także w naczyniach krwionośnych nerek [86,87,90]. Receptory D_3 zlokalizowano w kanalikach proksymalnych, kłębuszkach nerkowych, pętli Henlego, kanalikach zbiorczych kory nerki i naczyniach krwionośnych nerek [88]. Natomiast zarówno w kanalikach zbiorczych kory, jak i rdzenia nerki wykryto receptory D_4 [106]. Receptory D_1 , D_5 oraz D_3 zlokalizowano przede wszystkim w części apikalnej błon komórek kanalików proksymalnych, natomiast po stronie podstawno-bocznej błon komórkowych występują tylko receptory D_1 [60]. Co więcej, w komórkach kanalików proksymalnych największa pula receptorów D_1 i D_3 występuje w cytoplazmie, gdzie receptory te są zgromadzone w pęcherzykach charakteryzujących się silnie zakwaszonym wnętrzem [63,85]. Aktywacja błonowych receptorów dopaminergicz-

nych oraz wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy, w wyniku podania L-DOPA lub inhibitora metabolizmu dopaminy, indukuje gwałtowną rekrutację receptorów z puli cytosolowej i ich włączanie do błony komórkowej [14]. W nerkach receptory rodziny D_1 oddziałują zarówno z białkiem G_i jak i G_q . Dlatego ich pobudzenie stymuluje cyklazę adenylanową oraz fosfolipazę C i w konsekwencji zwiększa aktywność kinazy białkowej A oraz C (por. ryc. 5) [54]. Co więcej, PKC wpływa również na zwiększenie aktywności fosfolipazy A_2 (PLA₂), indukując wytwarzanie kolejnych wewnątrzkomórkowych cząsteczek sygnałowych – kwasu arachidonowego oraz eikosanoidów [54]. Natomiast receptory rodziny D_2 , za pośrednictwem białka G_i , hamują cyklazę adenylanową, obniżają aktywność PKA i najprawdopodobniej stymulują aktywność kinazy MAP.

Kanalik proksymalny jest częścią nefronu odgrywającą główną rolę w procesie resorpcji jonów sodu oraz wody z przesączu pierwotnego. Natomiast pobudzenie receptorów rodziny D_1 , umiejscowionych na powierzchni komórek kanalików nerkowych, jest podstawowym czynnikiem prowadzącym do zahamowania tego procesu [54], powodując zwiększoną diurezę oraz natriurezę, a w konsekwencji szybki spadek ciśnienia krwi. Wzrost wydalania jonów sodu po pobudzeniu receptorów D_1 jest efektem hamowania aktywności dwóch białek błonowych:

- nośnika Na^+/H^+ , umiejscowionego w części apikalnej błony i transportującego jony sodu ze światła kanalika do wnętrza komórki,
- ATP-azy zależnej od jonów Na^+ i K^+ (Na^+/K^+ -ATP-azy), umiejscowionej w części podstawno-bocznej błony i pompującej jony sodu z cytoplazmy do przestrzeni zewnątrzkomórkowej (por. ryc. 5).

Spadek aktywności nośnika Na^+/H^+ jest przede wszystkim konsekwencją jego ufosforylowania przez PKA [8], chociaż wzrost aktywności PKC oraz zwiększone wytwarzanie eikosanoidów także wywierają hamujący wpływ na aktywność tego białka [35,117]. Co więcej, zależna od PKA fosforylacja nośnika Na^+/H^+ może także prowadzić do jego internalizacji w procesie endocytozy, warunkując długotrwale zmniejszenie transportu jonów Na^+ [49]. Obecnie wydaje się, że stymulowane przez dopaminę obniżenie aktywności Na^+/K^+ -ATP-azy, a także nośnika Na^+/H^+ , jest uwarunkowane sekwencyjną aktywacją PKA oraz PKC, przy czym substratem PKA jest PLC [39,42]. Podobnie jak w przypadku transportera Na^+/H^+ , indukowane przez dopaminę długotrwale hamowanie aktywności pompy Na^+/K^+ jest następstwem endocytozy tego białka [22]. Dopamina wydaje się także hamować aktywność Na^+/K^+ -ATP-azy w sposób pośredni na skutek obniżenia wewnątrzkomórkowego stężenia jonów sodu w wyniku inhibicji nośnika Na^+/H^+ .

W przeciwieństwie do receptorów rodziny D_1 , rola receptorów rodziny D_2 w nerkach nie jest dobrze poznana. Selekttywne pobudzenie receptorów tej rodziny może stymulować aktywność transportera Na^+/H^+ oraz Na^+/K^+ -ATP-azy, prowadząc do zwiększonego wchłaniania jonów sodu i wody [9,52]. Jednak pobudzenie receptorów rodziny D_2 nie zawsze wywołuje efekt antydiuretyczny i antynatriuretyczny, lecz może także hamować wchłanianie jonów sodu działając synergistycznie w stosunku do receptorów rodziny D_1 [40]. Wydaje się, że czynnikiem determinującym końcowy wynik pobudzenia receptorów dopaminergicznych w nerkach jest ogólne obciążenie organizmu sodem. Pobudzenie receptorów rodziny D_1 zawsze hamuje pobieranie sodu. Natomiast pobudzenie receptorów rodziny D_2 stymuluje pobieranie sodu w warunkach jego niedoboru lub ogranicza wychwyt zwrotny tego pierwiastka w warunkach jego nadmiernego spożycia [9]. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, ale wydaje się, że wewnątrzkomórkowe stężenie jonów sodu jest podstawowym czynnikiem regulującym wrażliwość komórek kanalików proksymalnych na działanie hormonów, takich jak dopamina i angiotensyna II [28]. W przypadku małego wewnątrzkomórkowego stężenia sodu, kanaliki proksymalne poddane jednocześnie działaniu angiotensyny II oraz dopaminy są wrażliwe wyłącznie na angiotensynę II, natomiast wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia sodu „uwrażliwia” receptory na dopaminę i „znieczula” na działanie angiotensyny II. Co więcej, wewnątrzkomórkowe stężenie jonów sodu wydaje się regulować proces rekrutacji receptorów.

Powyższe mechanizmy bezpośredniej regulacji wychwytu zwrotnego sodu dotyczą przede wszystkim kanalików proksymalnych [54]. Jednak pobudzenie nerkowych receptorów dopaminergicznych także pośrednio wpływa na gospodarkę wodno-elektrolitową organizmu, regulując wydzielanie reniny przez komórki okołokłębuszkowe. Pobudzenie re-

ceptorów D_1 prezentowanych na powierzchni tych komórek stymuluje wydzielanie tego hormonu, natomiast aktywacja receptorów D_3 hamuje jego uwalnianie [5,121]. Będąc głównym składnikiem układu renina-angiotensyna (RAS), renina stymuluje wytwarzanie angiotensyny II oraz uwalnianie aldosteronu [70], które są głównymi hormonami odpowiedzialnymi za zwiększoną retencję sodu w organizmie na skutek pobudzenia kanalików proksymalnych do wzmożonego wychwytu zwrotnego tego pierwiastka. Należy także podkreślić, że w warunkach nadmiernego spożycia sodu zdolność dopaminy do stymulacji wydzielania reniny jest wyraźnie ograniczona, a dieta niskosodowa zwiększa wydzielanie reniny indukowane przez dopaminę [118].

ZABURZENIA W NERKOWYM UKŁADZIE DOPAMINERGICZNYM

Zarówno w krajach rozwiniętych jak i rozwijających się, nadciśnienie pierwotne dotyka 25–35% dorosłych przedstawicieli populacji, a w grupie osób powyżej 70 lat, wskaźnik ten zwiększa się do około 70%. Pomimo opracowania wielu różnorodnych leków efektywnie obniżających ciśnienie krwi u osób dotkniętych nadciśnieniem, u ponad 50% chorych terapia normalizująca ciśnienie krwi nie poprawia ogólnego stanu układu krążenia, sugerując konieczność wdrożenia terapii przyczyn(y), a nie tylko objawów nadciśnienia [3]. Przyczyny nadciśnienia pierwotnego są bardzo różnorodne, chociaż badania wskazują na szczególnie i być może decydującą rolę nerek w patofizjologii tego schorzenia [105]. Wszczepienie zdrowemu zwierzęciu lub człowiekowi nerki pobranej od osobnika z nadciśnieniem prowadzi do rozwoju tego schorzenia u biorcy [62,109]. Wyniki tych badań wskazują także na istotne znaczenie uwarunkowania genetycznego, które jednak wydaje się „tylko” usposabiać do rozwoju nadciśnienia [24]. Natomiast głównym czynnikiem warunkującym rozwój choroby w większości przypadków jest wpływ środowiska zewnętrznego, wyrażający się przede wszystkim nadmiernym spożyciem chlorku sodu [3]. Co więcej, współczesne badania wskazują, że ograniczenie spożycia soli znakomicie obniża ciśnienie krwi u chorych na nadciśnienie [93]. Tak więc jedną z głównych przyczyn rozwoju nadciśnienia pierwotnego u ludzi i zwierząt może być zaburzenie procesu usuwania sodu przez nerki.

U ludzi cierpiących na nadciśnienie stwierdzono zmniejszoną aktywność układu dopaminergicznego, przejawiającą się obniżonym wytwarzaniem dopaminy oraz defektami procesu przekazywania sygnału wyzwalanego pobudzeniem receptorów D_1 . U niektórych ludzi z nadciśnieniem zauważono obniżenie aktywności nerkowej dekarboksylazy DOPA – enzymu odpowiedzialnego za wytwarzanie dopaminy z L-DOPA – oraz zmniejszenie szybkości pobierania L-DOPA przez komórki kanalików proksymalnych nerek [64,96]. Spadek aktywności nerkowego układu dopaminergicznego zaobserwowano nie tylko u chorych z rozwiniętą, ale także z początkową fazą choroby, kiedy podwyższenie ciśnienia krwi nie jest jeszcze wyraźnie obserwowane [56]. Co więcej, zaburzenia wytwarzania dopaminy w nerkach wykazano także u ludzi młodych, u których nie obserwowano żadnych oznak nadciśnienia, ale potwierdzono rodzinne występowanie tego schorzenia [55]. Natomiast w kanalikach proksymalnych niektórych ludzi cierpiących na nadciśnienie, jak i szczurów SHR (spontaneously hyperten-



sive rats) z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem, występuje defekt w sprzęgnięciu receptora D_1 z białkiem G_s , przejawiający się opornością na działanie agonistów dopaminergicznych [54,121]. Wydaje się, że przyczyną tego defektu jest zwiększona aktywność kinazy receptora sprzężonego z białkiem G (GRK4), powodująca nadmierne ufosforylowanie receptora D_1 , co prowadzi do zmniejszenia jego wrażliwości na dopaminę [33]. Wskazuje się także na możliwość współwystępowania patologicznego obniżenia aktywności defosforylacyjnej fosfatazy białek 2A [122]. Główną konsekwencją zmniejszenia wrażliwości kanalików proksymalnych na działanie agonistów dopaminergicznych jest utrata hamowania aktywności transportera Na^+/H^+ oraz Na^+/K^+ -ATP-azy, co znacznie upośledza usuwanie nadmiaru jonów sodu z organizmu. Co ciekawe, u szczurów SHR zaburzenie to stwierdza się jeszcze przed wystąpieniem objawów nadciśnienia [67]. Uodpornienie receptorów D_1 na działanie dopaminy wydaje się mieć także głębsze konsekwencje niż „tylko” upośledzenie hamowania aktywności błonowych białek transportujących jony Na^+ . W kanalikach proksymalnych występują bowiem także receptory AT_1 wiążące angiotensynę II, których pobudzenie wpływa na transport sodu przeciwnie w stosunku do pobudzenia receptorów D_1 . Wykazano istnienie fizycznego oddziaływania między receptorami D_1 a receptorami AT_1 , którego konsekwencją jest zmniejszenie liczby czynnych receptorów AT_1 . U zdrowych zwierząt pobudzenie receptorów D_1 wzmacnia to oddziaływanie, lecz nie obserwuje się tego u szczurów SHR [123].

Ostatecznym dowodem potwierdzającym znaczenie nerkowego układu dopaminergicznego w regulacji ciśnienia krwi i w patogenezie przynajmniej niektórych postaci nadciśnienia są obserwacje dotyczące zwierząt z celowo uszkodzonymi genami (knockout), kodującymi receptory dopaminergiczne. Rozwój nadciśnienia występuje nie tylko u myszy, których kanalik nerkowe są pozbawione działających receptorów D_1 [2], ale także u zwierząt z uszkodzonymi receptorami D_3 [5]. Jednak mechanizm powstania nadciśnienia w obu przypadkach jest całkowicie odmienny. O ile bowiem brak sprawnych receptorów D_1 bezpośrednio upośledza regulację transportu jonów Na^+ w kanalikach nerkowych, o tyle uszkodzenie receptorów D_3 indukują nadmierne wytwarzanie reniny w nerkach, prowadząc do rozwoju nadciśnienia zależnego od reniny [5].

Niewiele wiadomo o czynnikach upośledzających funkcjonowanie nerkowego układu dopaminergicznego i w konsekwencji powodujących nadciśnienie. Jednak stwierdzono, że zaburzenia w homeostazie sodu, prowadzące do zwiększonej retencji tego pierwiastka w organizmie, zwykle towarzyszą otyłości i związanej z nią cukrzycy typu 2, a rozwój nadciśnienia towarzyszy tym zaburzeniom [80]. W rozwoju cukrzycy typu 2 patologiczne zwiększenie stężenia insuliny we krwi (hiperinsulinemia) oraz utrata wrażliwości tkanek na ten hormon mogą być przyczyną nieprawidłowego działania układu dopaminergicznego

go w nerkach [6]. W kanalikach proksymalnych otyłych szczurów z cukrzycą typu 2 oraz pogłębiającym się nadciśnieniem (szczury Zuckera), stwierdzono poważną utratę wrażliwości receptorów D_1 na dopaminę oraz zaburzenie rekrutacji receptorów z puli cytosolowej do błony [53,108]. Co więcej, zastosowanie rosiglitazonu – leku zwiększającego wrażliwość tkanek na insulinę – usprawniało działanie nerkowego układu dopaminergicznego oraz obniżało ciśnienie krwi u badanych szczurów [108]. Zwiększoną retencją sodu w organizmie oraz zaburzenia funkcjonowania nerkowego układu dopaminergicznego stwierdzono także u zwierząt z cukrzycą typu 1 charakteryzujących się dużym stężeniem glukozy we krwi oraz niedoborem insuliny. Wydaje się, że utrata wrażliwości receptorów D_1 oraz poważne zmniejszenie ich liczności w błonach komórkowych kanalików proksymalnych jest konsekwencją hiperglikemii [72]. Wykazano także upośledzenie wytwarzania dopaminy z L-DOPA przez kanalik proksymalny poddane działaniu dużych stężeń glukozy [20].

UWAGI KOŃCOWE

Badania nad znaczeniem dopaminy w prawidłowym działaniu organizmu dotyczą przede wszystkim funkcji mózgu. Dopamina była jednym z pierwszych zidentyfikowanych neuroprzebieżników w czasach, kiedy istnienie takich neuroprzebieżników było poddawane w wątpliwość [19]. Prawdopodobnie dlatego, związek ten jest wciąż identyfikowany jako neuroprzebieżnik, a jego ogromne znaczenie jako hormonu regulującego działanie komórek tkanek obwodowych pozostaje niezauważone. Lata 90. minionego stulecia przyniosły wyraźne ożywienie w badaniach nad obwodowym działaniem dopaminy, a szczególnym zainteresowaniem cieszył się nerkowy układ dopaminergiczny. Zaowocowało to nie tylko ogromnym rozwojem wiedzy dotyczącej mechanizmów regulacji gospodarki elektrolitowej organizmu oraz poznaniem nowych mechanizmów rozwoju nadciśnienia, ale także umożliwiło opracowanie i wdrożenie do terapii nowego leku, tj. fenoldopamu (por. tabela 1), którego miejscem działania jest nerkowy układ dopaminergiczny. Prowadzi się także intensywne badania nad niepożądanym działaniem dopaminy w tkankach obwodowych, szczególnie u ludzi poddanych intensywnej terapii z użyciem L-DOPA. Nasza ostatnia praca wykazała niekorzystny wpływ metabolizmu L-DOPA na funkcjonowanie kanalików nerkowych [27] wpisując się na listę licznych doniesień o toksycznym działaniu L-DOPA i dopaminy zarówno wobec neuronów jak i całego organizmu [15,38,59,89].

W ostatnich latach wykazano istnienie receptorów wiążących dopaminę oraz enzymów warunkujących jej syntezę i degradację także w komórkach innych tkanek obwodowych, takich jak np.: limfocyty, komórki trzustki, czy pęcherzyki płucne. Wydaje się więc, że już w niedalekiej przyszłości dopamina będzie powszechnie określana nie tylko jako neuroprzebieżnik, ale przede wszystkim jako hormon istotny dla prawidłowego funkcjonowania organizmu.

PIŚMIENICTWO

- [1] Abi-Dargham A.: Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2004; 7(Suppl.1): S1–S5
- [2] Albrecht F.E., Drago J., Felder R.A., Printz M.P., Eisner G.M., Robillard J.E., Sibley D.R., Westphal H.J., Jose P.A.: Role of the D1A dopamine receptor in the pathogenesis of genetic hypertension. *J. Clin. Invest.*, 1996; 97: 2283–2288
- [3] Arakawa K.: What is the most important in treating hypertension? *Int. Cong. Ser.*, 2004; 1262: 593–596
- [4] Asanuma M., Miyazaki I., Diaz-Corrales F.J., Ogawa N.: Quinone formation as dopaminergic neuron-specific oxidative stress in the pathogenesis of sporadic Parkinson's disease and neurotoxin-induced parkinsonism. *Acta Med. Okayama*, 2004; 58: 221–233
- [5] Asico L.D., Ladines C., Fuchs S., Accili D., Carey R.M., Semeraro C., Pocchiari F., Felder R.A., Eisner G.M., Jose P.A.: Disruption of the dopamine D3 receptor gene produces renin-dependent hypertension. *J. Clin. Invest.*, 1998; 102: 493–498
- [6] Banday A.A., Asghar M., Hussain T., Lokhandwala M.F.: Dopamine-mediated inhibition of renal Na,K-ATPase is reduced by insulin. *Hypertension*, 2003; 41: 1353–1358
- [7] Barnard M.L., Ridge K.M., Saldias F., Friedman E., Gare M., Guerrero C., Lecuona E., Bertorello A.M., Katz A.I., Sznajder J.I.: Stimulation of the dopamine 1 receptor increases lung edema clearance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999; 160: 982–986
- [8] Beheray S.A., Hussain T., Lokhandwala M.F.: Dopamine inhibits Na,H-exchanger via D1-like receptor-mediated stimulation of protein kinase A in renal proximal tubules. *Clin. Exp. Hypertens.*, 2000; 22: 635–644
- [9] Bek M.J., Eisner G.M., Felder R.A., Jose P.A.: Dopamine receptors in hypertension. *Mt. Sinai J. Med.*, 2001; 68: 362–369
- [10] Bergson C., Levenson R., Goldman-Rakic P.S., Lidow M.S.: Dopamine receptor-interacting proteins: the Ca(2+) connection in dopamine signaling. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2003; 24: 486–492
- [11] Bharath S., Hsu M., Kaur D., Rajagopalan S., Andersen J.K.: Glutathione, iron and Parkinson's disease. *Biochem. Pharmacol.*, 2002; 64: 1037–1048
- [12] Billett E.E.: Monoamine oxidase (MAO) in human peripheral tissues. *Neurotoxicology*, 2004; 25: 139–148
- [13] Bjarkam C.R., Sorensen J.C.: Therapeutic strategies for neurodegenerative disorders: emerging clues from Parkinson's disease. *Biol. Psychiatry*, 2004; 56: 213–216
- [14] Brismar H., Asghar M., Carey R.M., Greengard P., Aperia A.: Dopamine-induced recruitment of dopamine D1 receptors to the plasma membrane. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998; 95: 5573–5578
- [15] Buhmann C., Arlt S., Kontush A., Moller-Bertram T., Sperber S., Oechsner M., Sturenburg H.J., Beisiegel U.: Plasma and CSF markers of oxidative stress are increased in Parkinson's disease and influenced by antiparkinsonian medication. *Neurobiol. Dis.*, 2004; 15: 160–170
- [16] Callier S., Snappy M., Le Crom S., Prou D., Vincent J.D., Vernier P.: Evolution and cell biology of dopamine receptors in vertebrates. *Biol. Cell*, 2003; 95: 489–502
- [17] Canals M., Marcellino D., Fanelli F., Ciruela F., de Benedetti P., Goldberg S.R., Neve K., Fuxe K., Agnati L.F., Woods A.S., Ferre S., Lluis C., Bouvier M., Franco R.: Adenosine A2A-dopamine D2 receptor-receptor heteromerization: qualitative and quantitative assessment by fluorescence and bioluminescence energy transfer. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 46741–46749
- [18] Carey R.M.: Theodore Cooper Lecture: Renal dopamine system: paracrine regulator of sodium homeostasis and blood pressure. *Hypertension*, 2001; 38: 297–302
- [19] Carlsson A.: A paradigm shift in brain research. *Science*, 2000; 294: 1021–1024
- [20] Carranza A., Karabatas L., Barontini M., Armando I.: Decreased tubular uptake of L-3,4-dihydroxyphenylalanine in streptozotocin-induced diabetic rats. *Horm. Res.*, 2001; 55: 282–287
- [21] Cheung P.Y., Barrington K.J.: Renal dopamine receptors: mechanisms of action and developmental aspects. *Cardiovasc. Res.*, 1996; 31: 2–6
- [22] Chibalin A.V., Ogimoto G., Pedemonte C.H., Pressley T.A., Katz A.I., Feraille E., Berggren P.O., Bertorello A.M.: Dopamine-induced endocytosis of Na,K-ATPase is initiated by phosphorylation of Ser-18 in the rat alpha subunit and is responsible for the decreased activity in epithelial cells. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 1920–1927
- [23] Clarke C.E.: Neuroprotection and pharmacotherapy for motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.*, 2004; 3: 466–474
- [24] Cooper R.S., Rotimi C.N., Ward R.: The puzzle of hypertension in African-Americans. *Sci. Am.*, 1999; 280: 56–63
- [25] Cragg S.J., Rice M.E.: DANCing past the DAT at a DA synapse. *Trends Neurosci.*, 2004; 27: 270–277
- [26] Di Chiara G., Bassareo V., Fenu S., De Luca M.A., Spina L., Cadoni C., Acquas E., Carboni E., Valentini V., Lecca D.: Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology*, 2004; 47(Suppl.1): 227–241
- [27] Drozak J., Doroszewska R., Chodnicka K., Winiarska K., Bryla J.: Contribution of L-3,4-dihydroxyphenylalanine metabolism to the inhibition of gluconeogenesis in rabbit kidney-cortex tubules. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2005; 37: 1269–1280
- [28] Efendiev R., Budu C.E., Cinelli A.R., Bertorello A.M., Pedemonte C.H.: Intracellular Na⁺ regulates dopamine and angiotensin II receptors availability at the plasma membrane and their cellular responses in renal epithelia. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 28719–28726
- [29] Eisenhofer G., Kopin I.J., Goldstein D.S.: Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol. Rev.*, 2004; 56: 331–349
- [30] Eklof A.C., Holtback U., Sundelof M., Chen S., Aperia A.: Inhibition of COMT induces dopamine-dependent natriuresis and inhibition of proximal tubular Na⁺,K⁺-ATPase. *Kidney Int.*, 1997; 52: 742–747
- [31] Elsworth J.D., Roth R.H.: Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.*, 1997; 144: 4–9
- [32] Emdadul Haque M., Asanuma M., Higashi Y., Miyazaki I., Tanaka K., Ogawa N.: Apoptosis-inducing neurotoxicity of dopamine and its metabolites via reactive quinone generation in neuroblastoma cells. *Biochim. Biophys. Acta*, 2003; 1619: 39–52
- [33] Felder R.A., Sanada H., Xu J., Yu P.Y., Wang Z., Watanabe H., Asico L.D., Wang W., Zheng S., Yamaguchi I., Williams S.M., Gainer J., Brown N.J., Hazen-Martin D., Wong L.J., Robillard J.E., Carey R.M., Eisner G.M., Jose P.A.: G protein-coupled receptor kinase 4 gene variants in human essential hypertension. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99: 3872–3877
- [34] Foley P., Gerlach M., Double K.L., Riederer P.: Dopamine receptor agonists in the therapy of Parkinson's disease. *J. Neural Transm.*, 2004; 111: 1375–1446
- [35] Gagnon F., Hamet P., Orlov S.N.: Na⁺,K⁺ pump and Na⁺-coupled ion carriers in isolated mammalian kidney epithelial cells: regulation by protein kinase C. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999; 77: 305–319
- [36] Gargalidis-Moudanos C., Remaury A., Pizzinat N., Parini A.: Predominant expression of monoamine oxidase B isoform in rabbit renal proximal tubule: regulation by I2 imidazoline ligands in intact cells. *Mol. Pharmacol.*, 1997; 51: 637–643
- [37] Girault J.A., Greengard P.: The neurobiology of dopamine signaling. *Arch. Neurol.*, 2004; 61: 641–644
- [38] Gluck M., Ehrhart J., Jayatilake E., Zeevalk G.D.: Inhibition of brain mitochondrial respiration by dopamine: involvement of H(2)O(2) and hydroxyl radicals but not glutathione-protein-mixed disulfides. *J. Neurochem.*, 2002; 82: 66–74
- [39] Gomes P., Soares-da-Silva P.: Role of cAMP-PKA-PLC signaling cascade on dopamine-induced PKC-mediated inhibition of renal Na⁺-K⁺-ATPase activity. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2002; 282: F1084–F1096
- [40] Gomes P., Soares-Da-Silva P.: D2-like receptor-mediated inhibition of Na⁺-K⁺-ATPase activity is dependent on the opening of K⁺ channels. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2002; 283: F114–F123
- [41] Gomes P., Soares-da-Silva P.: Na⁺-independent transporters, LAT-2 and b0,+ exchange L-DOPA with neutral and basic amino acids in two clonal renal cell lines. *J. Membr. Biol.*, 2002; 186: 63–80
- [42] Gomes P., Soares-da-Silva P.: Dopamine acutely decreases type 3 Na⁺/H⁺ exchanger activity in renal OK cells through the activation of protein kinases A and C signalling cascades. *Eur. J. Pharmacol.*, 2004; 488: 51–59
- [43] Grundemann D., Koster S., Kiefer N., Breidert T., Engelhardt M., Spitzenberger F., Obermuller N., Schomig E.: Transport of monoamine transmitters by the organic cation transporter type 2, OCT2. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273: 30915–30920
- [44] Hanson G.R., Rau K.S., Fleckenstein A.E.: The methamphetamine experience: a NIDA partnership. *Neuropharmacology*, 2004; 47(Suppl.1): 92–100



- [45] Harrison P.J.: The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 1999; 122: 593–624
- [46] Hersch S.M., Yi H., Heilman C.J., Edwards R.H., Levey A.I.: Subcellular localization and molecular topology of the dopamine transporter in the striatum and substantia nigra. *J. Comp. Neurol.*, 1997; 388: 211–227
- [47] Hoffman B.J., Hansson S.R., Mezey E., Palkovits M.: Localization and dynamic regulation of biogenic amine transporters in the mammalian central nervous system. *Front. Neuroendocrinol.*, 1998; 19: 187–231
- [48] Hornykiewicz O.: L-DOPA: from a biologically inactive amino acid to a successful therapeutic agent. *Amino Acids*, 2002; 23: 65–70
- [49] Hu M.C., Fan L., Crowder L.A., Karim-Jimenez Z., Murer H., Moe O.W.: Dopamine acutely stimulates Na⁺/H⁺ exchanger (NHE3) endocytosis via clathrin-coated vesicles: dependence on protein kinase A-mediated NHE3 phosphorylation. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 26906–26915
- [50] Hummel M., Unterwald E.M.: D1 dopamine receptor: a putative neurochemical and behavioral link to cocaine action. *J. Cell. Physiol.*, 2002; 191: 17–27
- [51] Huo T., Healy D.P.: Autoradiographic localization of dopamine DA1 receptors in rat kidney with [3H]Sch 23390. *Am. J. Physiol.*, 1989; 257: F414–F423
- [52] Hussain T., Abdul-Wahab R., Lokhandwala M.F.: Bromocriptine stimulates Na⁺, K⁺-ATPase in renal proximal tubules via the cAMP pathway. *Eur. J. Pharmacol.*, 1997; 321: 259–263
- [53] Hussain T., Behera S.A., Lokhandwala M.F.: Defective dopamine receptor function in proximal tubules of obese Zucker rats. *Hypertension*, 1999; 34: 1091–1096
- [54] Hussain T., Lokhandwala M.F.: Renal dopamine receptors and hypertension. *Exp. Biol. Med.*, 2003; 228: 134–142
- [55] Iimura O.: The role of renal dopaminergic activity in the pathophysiology of essential hypertension. *Jpn. Heart J.*, 1996; 37: 815–828
- [56] Iimura O., Shimamoto K.: Suppressed dopaminergic activity and water-sodium handling in the kidneys at the prehypertensive stage of essential hypertension. *J. Auton. Pharmacol.*, 1990; 10(Suppl.1): S73–S77
- [57] Izenwasser S.: The role of the dopamine transporter in cocaine abuse. *Neurotox. Res.*, 2004; 6: 379–383
- [58] Jenner P.: The rationale for the use of dopamine agonists in Parkinson's disease. *Neurology*, 1995; 45(Suppl.3): S6–S12
- [59] Jones D.C., Gunasekar P.G., Borowitz J.L., Isom G.E.: Dopamine-induced apoptosis is mediated by oxidative stress and is enhanced by cyanide in differentiated PC12 cells. *J. Neurochem.*, 2000; 74: 2296–2304
- [60] Jose P.A., Eisner G.M., Felder R.A.: Renal dopamine and sodium homeostasis. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2000; 2: 174–183
- [61] Kongsamut S., Roehr J.E., Cai J., Hartman H.B., Weissensee P., Kerman L.L., Tang L., Sandrasagra A.: Iloperidone binding to human and rat dopamine and 5-HT receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 1996; 317: 417–423
- [62] Kopf D., Waldherr R., Rettig R.: Source of kidney determines blood pressure in young renal transplanted rats. *Am. J. Physiol.*, 1993; 265: F104–F111
- [63] Kruse M.S., Adachi S., Scott L., Holtback U., Greengard P., Aperia A., Brismar H.: Recruitment of renal dopamine 1 receptors requires an intact microtubulin network. *Pflugers Arch.*, 2003; 445: 534–539
- [64] Kuchel O., Shigetomi S.: Defective dopamine generation from dihydroxyphenylalanine in stable essential hypertensive patients. *Hypertension*, 1992; 19: 634–638
- [65] Langston J.W., Ballard P., Tetrud J.W., Irwin I.: Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, 1983; 219: 979–980
- [66] Lewis C.M., Levinson D.F., Wise L.H., DeLisi L.E., Straub R.E., Hovatta I., Williams N.M., Schwab S.G., Pulver A.E., Faraone S.V., Brzustowicz L.M., Kaufmann C.A., Garver D.L., Gurling H.M., Lindholm E., Coon H., Moises H.W., Byerley W., Shaw S.H., Mesen A., Sherrington R., O'Neill F.A., Walsh D., Kendler K.S., Ekelund J., Paunio T., Lonqvist J., Peltonen L., O'Donovan M.C., Owen M.J., Wildenauer D.B., Maier W., Nestadt G., Blouin J.L., Antonarakis S.E., Mowry B.J., Silverman J.M., Crowe R.R., Cloninger C.R., Tsuang M.T., Malaspina D., Harkavy-Friedman J.M., Svrakic D.M., Bassett A.S., Holcomb J., Kalsi G., McQuillin A., Brynjolfsson J., Sigmundsson T., Petursson H., Jazin E., Zoega T., Helgason T.: Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.*, 2003; 73: 34–48
- [67] Li X.X., Xu J., Zheng S., Albrecht F.E., Robillard J.E., Eisner G.M., Jose P.A.: D(1) dopamine receptor regulation of NHE3 during development in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2001; 280: R1650–R1656
- [68] Lieberman J.A.: Dopamine partial agonists: a new class of antipsychotic. *CNS Drugs*, 2004; 18: 251–267
- [69] Lingford-Hughes A., Nutt D.: Neurobiology of addiction and implications for treatment. *Br. J. Psychiatry*, 2003; 182: 97–100
- [70] Lumbers E.R.: Angiotensin and aldosterone. *Regul. Pept.*, 1999; 80: 91–100
- [71] Mannisto P.T., Kaakkola S.: Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol. Rev.*, 1999; 51: 593–628
- [72] Marwaha A., Banday A.A., Lokhandwala M.F.: Reduced renal dopamine D1 receptor function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2004; 286: F451–F457
- [73] Matuszczyk M.: Schizofrenia: wyzwania w leczeniu. <http://www.psychiatria.pl> (10.05.2005)
- [74] McDonald R.H.Jr., Goldberg L.I., McNay J.L., Tuttle E.P.: Effect of dopamine in man: augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow. *J. Clin. Invest.*, 1964; 43: 1116–1124
- [75] Mezey E., Eisenhofer G., Harta G., Hansson S., Gould L., Hunyady B., Hoffman B.J.: A novel nonneuronal catecholaminergic system: exocrine pancreas synthesizes and releases dopamine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 10377–10382
- [76] Millan M.J., Maiouf L., Cussac D., Audinot V., Boutin J.A., Newman-Tancredi A.: Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. I. A multivariate analysis of the binding profiles of 14 drugs at 21 native and cloned human receptor subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002; 303: 791–804
- [77] Miller G.W., Gainetdinov R.R., Levey A.I., Caron M.G.: Dopamine transporters and neuronal injury. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1999; 20: 424–429
- [78] Missale C., Nash S.R., Robinson S.W., Jaber M., Caron M.G.: Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol. Rev.*, 1998; 78: 189–225
- [79] Misu Y., Goshima Y., Miyamae T.: Is DOPA a neurotransmitter? *Trends Pharmacol. Sci.*, 2002; 23: 262–268
- [80] Montani J.P., Antic V., Yang Z., Dulloo A.: Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2002; Suppl.2: S28–S38
- [81] Nagatsu T.: Progress in monoamine oxidase (MAO) research in relation to genetic engineering. *Neurotoxicology*, 2004; 25: 11–20
- [82] Neve K.A., Seamans J.K., Trantham-Davidson H.: Dopamine receptor signaling. *J. Recept. Signal Transduct. Res.*, 2004; 24: 165–205
- [83] Nirenberg M.J., Vaughan R.A., Uhl G.R., Kuhar M.J., Pickel V.M.: The dopamine transporter is localized to dendritic and axonal plasma membranes of nigrostriatal dopaminergic neurons. *J. Neurosci.*, 1996; 16: 436–447
- [84] Nishi A., Snyder G.L., Fienberg A.A., Fisone G., Aperia A., Nairn A.C., Greengard P.: Requirement for DARPP-32 in mediating effect of dopamine D2 receptor activation. *Eur. J. Neurosci.*, 1999; 11: 2589–2592
- [85] Nurnberger A., Rabiger M., Mack A., Diaz J., Sokoloff P., Muhlbaier B., Luippold G.: Subapical localization of the dopamine D3 receptor in proximal tubules of the rat kidney. *J. Histochem. Cytochem.*, 2004; 52: 1647–1655
- [86] O'Connell D.P., Aherne A.M., Lane E., Felder R.A., Carey R.M.: Detection of dopamine receptor D1A subtype-specific mRNA in rat kidney by in situ amplification. *Am. J. Physiol.*, 1998; 274: F232–F241
- [87] O'Connell D.P., Botkin S.J., Ramos S.L., Sibley D.R., Ariano M.A., Felder R.A., Carey R.M.: Localization of dopamine D1A receptor protein in rat kidneys. *Am. J. Physiol.*, 1995; 268: F1185–F1197
- [88] O'Connell D.P., Vaughan C.J., Aherne A.M., Botkin S.J., Wang Z.Q., Felder R.A., Carey R.M.: Expression of the dopamine D3 receptor protein in the rat kidney. *Hypertension*, 1998; 32: 886–895
- [89] Olanow C.W., Agid Y., Mizuno Y., Albanese A., Bonuccelli U., Damier P., De Yebenes J., Gershanik O., Guttman M., Grandas F., Hallett M., Hornykiewicz O., Jenner P., Katzenschlager R., Langston W.J., LeWitt P., Melamed E., Mena M.A., Michel P.P., Mytilineou C., Obeso J.A., Poewe W., Quinn N., Raisman-Vozari R., Rajput A.H., Rascol O., Sampaio C., Stocchi F.: Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: current controversies. *Mov. Disord.*, 2004; 19: 997–1005
- [90] Ozono R., O'Connell D.P., Wang Z.Q., Moore A.F., Sanada H., Felder R.A., Carey R.M.: Localization of the dopamine D1 receptor protein in the human heart and kidney. *Hypertension*, 1997; 30: 725–729
- [91] Palacino J.J., Sagi D., Goldberg M.S., Krauss S., Motz C., Wacker M., Klose J., Shen J.: Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in parkin-deficient mice. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 18614–18622

- [92] Rimondini R., Fuxe K., Ferre S.: Multiple intramembrane receptor-receptor interactions in the regulation of striatal dopamine D2 receptors. *Neuroreport*, 1999; 10: 2051–2054
- [93] Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M., Appel L.J., Bray G.A., Harsha D., Obarzanek E., Conlin P.R., Miller E.R. III, Simons-Morton D.G., Karanja N., Lin P.H., DASH-Sodium Collaborative Research Group: Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 3–10
- [94] Samii A., Nutt J.G., Ransom B.R.: Parkinson's disease. *Lancet*, 2004; 363: 1783–1793
- [95] Sanada H., Jose P.A., Hazen-Martin D., Yu P.Y., Xu J., Bruns D.E., Phipps J., Carey R.M., Felder R.A.: Dopamine-1 receptor coupling defect in renal proximal tubule cells in hypertension. *Hypertension*, 1999; 33: 1036–1042
- [96] Sanada H., Watanabe H., Shigetomi S., Fukuchi S.: Gene expression of aromatic L-amino acid decarboxylase mRNA in the kidney of normotensive and hypertensive rats. *Hypertens. Res.*, 1995; 18(Suppl.1): S179–S181
- [97] Seeman P.: Antipsychotic drugs, dopamine receptors, and schizophrenia. *Clin. Neurosci. Res.*, 2001; 1: 53–60
- [98] Seeman P., Van Tol H.H.: Deriving the therapeutic concentrations for clozapine and haloperidol: the apparent dissociation constant of a neuroleptic at the dopamine D2 or D4 receptor varies with the affinity of the competing radioligand. *Eur. J. Pharmacol.*, 1995; 291: 59–66
- [99] Seri I., Kone B.C., Gullans S.R., Aperia A., Brenner B.M., Ballermann B.J.: Influence of Na⁺ intake on dopamine-induced inhibition of renal cortical Na⁺-K⁺-ATPase. *Am. J. Physiol.*, 1990; 258: F52–F60
- [100] Shen J., Cookson M.R.: Mitochondria and dopamine: new insights into recessive parkinsonism. *Neuron*, 2004; 43: 301–304
- [101] Sidhu A., Felder R.A., Jose P.A., Fishman P.H.: Comparison of the central and renal dopamine-1 receptor. *Am. J. Hypertens.*, 1990; 3: 37S–39S
- [102] Soares-Da-Silva P., Serrao M.P.: Molecular modulation of inward and outward apical transporters of L-dopa in LLC-PK(1) cells. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2000; 279: F736–F746
- [103] Soares-Da-Silva P., Serrao M.P., Pinho M.J., Bonifacio M.J.: Cloning and gene silencing of LAT2, the L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) transporter, in pig renal LLC-PK1 epithelial cells. *FASEB J.*, 2004; 18: 1489–1498
- [104] Soares-Da-Silva P., Serrao M.P., Vieira-Coelho M.A.: Apical and basolateral uptake and intracellular fate of dopamine precursor L-dopa in LLC-PK1 cells. *Am. J. Physiol.*, 1998; 274: F243–F251
- [105] Staessen J.A., Wang J., Bianchi G., Birkenhager W.H.: Essential hypertension. *Lancet*, 2003; 361: 1629–1641
- [106] Sun D., Wilborn T.W., Schafer J.A.: Dopamine D4 receptor isoform mRNA and protein are expressed in the rat cortical collecting duct. *Am. J. Physiol.*, 1998; 275: F742–F751
- [107] Svenningsson P., Nishi A., Fisone G., Girault J.A., Nairn A.C., Greengard P.: DARPP-32: an integrator of neurotransmission. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2004; 44: 269–296
- [108] Trivedi M., Marwaha A., Lokhandwala M.: Rosiglitazone restores G-protein coupling, recruitment, and function of renal dopamine D1A receptor in obese Zucker rats. *Hypertension*, 2004; 43: 376–382
- [109] Uber A., Rettig R.: Pathogenesis of primary hypertension—lessons from renal transplantation studies. *Kidney Int. Suppl.*, 1996; 55: S42–S45
- [110] Uversky V.N.: Neurotoxicant-induced animal models of Parkinson's disease: understanding the role of rotenone, maneb and paraquat in neurodegeneration. *Cell Tissue Res.*, 2004; 318: 225–241
- [111] Vallone D., Picetti R., Borrelli E.: Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2000; 24: 125–132
- [112] Vila M., Przedborski S.: Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nat. Med.*, 2004; 10 Suppl: S58–S62
- [113] Vindis C., Seguelas M.H., Lanier S., Parini A., Cambon C.: Dopamine induces ERK activation in renal epithelial cells through H2O2 produced by monoamine oxidase. *Kidney Int.*, 2001; 59: 76–86
- [114] Volkow N.D., Fowler J.S., Wang G.J.: Imaging studies on the role of dopamine in cocaine reinforcement and addiction in humans. *J. Psychopharmacol.*, 1999; 13: 337–345
- [115] von Bohlen und Halbach O., Schober A., Krieglstein K.: Genes, proteins, and neurotoxins involved in Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.*, 2004; 73: 151–177
- [116] Wang Y., Berndt T.J., Gross J.M., Peterson M.A., So M.J., Knox F.G.: Effect of inhibition of MAO and COMT on intrarenal dopamine and serotonin and on renal function. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2001; 280: R248–R254
- [117] Wiederkehr M.R., Zhao H., Moe O.W.: Acute regulation of Na/H exchanger NHE3 activity by protein kinase C: role of NHE3 phosphorylation. *Am. J. Physiol.*, 1999; 276: C1205–C1217
- [118] Williams B.C., Eglén A., Duncan F.M., Edwards C.R.: The effect of sodium intake on the renin response to dopamine in superfused rat renal cortical cells. *J. Hypertens.*, 1985; Suppl.3: S267–S268
- [119] Wong A.H., Van Tol H.H.: Schizophrenia: from phenomenology to neurobiology. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2003; 27: 269–306
- [120] Xu J., Li X.X., Albrecht F.E., Hopfer U., Carey R.M., Jose P.A.: Dopamine(1) receptor, G(salpa), and Na(+)-H(+) exchanger interactions in the kidney in hypertension. *Hypertension*, 2000; 36: 395–399
- [121] Yamaguchi I., Yao L., Sanada H., Ozono R., Mouradian M.M., Jose P.A., Carey R.M., Felder R.A.: Dopamine D1A receptors and renin release in rat juxtaglomerular cells. *Hypertension*, 1997; 29: 962–968
- [122] Yu P., Asico L.D., Eisner G.M., Hopfer U., Felder R.A., Jose P.A.: Renal protein phosphatase 2A activity and spontaneous hypertension in rats. *Hypertension*, 2000; 36: 1053–1058
- [123] Zeng C., Luo Y., Asico L.D., Hopfer U., Eisner G.M., Felder R.A., Jose P.A.: Perturbation of D1 dopamine and AT1 receptor interaction in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 2003; 42: 787–792

